

Eduardo Manuel Barroso Garcia da Silva

**Transplante Hepático Sequencial com
Preservação da Veia Cava Inferior
(Técnica de “Duplo Piggyback”)**

Uma Técnica Original

Orientador: Prof. Doutor José Fragata

Dissertação de Candidatura ao grau de Doutor em Medicina
apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Nova de Lisboa

Lisboa 2012

Tese elaborada de acordo com o regulamento
nº 441/2011 da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Nova de Lisboa

Autorização de publicação: a reprodução dos
artigos e tabelas publicadas foi objeto de
autorização expressa dos editores.

The history of medicine is that what was inconceivable yesterday and barely achievable today often become routine tomorrow.

[Starzl TE, Iwatsuki S, van Thiel DH et al.. Evolution of liver transplantation. Hepatology 1982; 2:614-36.]

Aos meus pais

À Manuela
pelo apoio incondicional

À Vera, ao Francisco e ao Eduardo

Ao Pedro e à Leonor

Índice

Prefácio	11
I. Introdução	19
Anexo 1 - Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation.....	45
II. Objectivos	53
III. Material e Métodos Gerais	57
IV. Resultados	91
IV.A. Impacto do Transplante Sequencial com preservação da veia cava inferior na Polineuropatia Amiloidótica Familiar	93
Anexo 2 - High incidence of thrombotic complications early after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy.....	101
IV.B. Resultados a curto prazo nos receptores de fígado de PAF: Análise comparativa de resultados no pós-operatório imediato entre receptores de fígado de cadáver e fígado PAF com cirrose hepática	107
Anexo 3 - Domino Versus Deceased Donor Liver Transplantation: Association with Early Graft Function and Perioperative Bleeding.....	119
IV.C. Impacto a longo prazo nos receptores de fígado PAF do transplante sequencial com preservação da veia cava inferior	129
V. Discussão Geral	151
VI. Considerações Finais e Futuros Pontos de Investigação	183
Resumo	189
Summary	195

PREFÁCIO

***“Organ transplantation: the great
adventure of the century”***

R. Kuss, 1991

Este trabalho é o corolário de uma vida profissional dedicada à cirurgia e à transplantação hepática. O seu prefácio só poderia ser uma súmula da minha história profissional de vida, que conduziu à apresentação à Faculdade de Ciências Médicas desta dissertação.

Nasci a 26 de Janeiro de 1949, apenas cinco anos antes de ter sido feito, nos Estados Unidos, o primeiro transplante hepático no modelo animal. Quando nasci ninguém no mundo (muito menos em Portugal) pensava ser possível algum dia substituir o fígado lesado de um doente por um fígado de cadáver.

Quando tinha 14 anos (mas já pensava vir a ser médico-cirurgião), Thomas Starzl^[1], em Denver, no Colorado, realizou, embora sem sucesso, o primeiro transplante hepático entre seres humanos. Tudo se passava apenas nos Estados Unidos, em 1963.

Quando entrei para a Faculdade de Medicina de Lisboa, em 1967, com 18 anos, a decisão de vir a ser cirurgião já estava definitivamente tomada. E o fascínio pelo “órgão fígado” nasceu com o estudo exaustivo da sua anatomia, obrigatoriamente feito no 1.º ano, pelo fantástico livro de Claude Couinaud. Foi quando estudada a sua fisiopatologia, então no 2.º ano, que Sir Roy Calne, ajudado, entre outros, por João Rodrigues Pena, realizava em Inglaterra, no Hospital de Addenbrooks em Cambridge, o primeiro transplante hepático em seres humanos feito na Europa. Estávamos em 1968 e João Rodrigues Pena devia ser, na época, o único médico português que teve a percepção que o

transplante hepático, embora na altura a dar os primeiros passos, iria, seguramente, ser possível.

Quando em 1974 me licenciiei, apenas, dois Centros no mundo continuavam a persistir em transformar o transplante hepático numa alternativa terapêutica válida.

Em 1979, quando me tornei Especialista em Cirurgia Geral, já a cirurgia do fígado me fascinava. Em Portugal havia pouca experiência nessa área onde, em Lisboa, praticamente apenas Jorge Girão, J.M. Mendes de Almeida e Diaz Gonçalves se abalçavam nas ressecções hepáticas por tumor. A minha experiência em Cirurgia do Fígado limitava-se, na altura, ao tratamento de alguns traumatismos e a meia dúzia de pequenas ressecções em tumores benignos de indicação controversa.

O facto dos tumores malignos primitivos predominarem (90%) nas cirroses, tornava as ressecções hepáticas, nessa época, muito complicadas ou, mesmo, impossíveis. A cirurgia da hipertensão portal era, na altura, a grande indicação para tratar ou prevenir a hemorragia digestiva por rotura de varizes esofágicas. Era evidente para mim, já nessa época, que a substituição do fígado cirrótico por um fígado “saudável” de cadáver seria a solução de futuro.

Desejando um dia tornar-me um cirurgião hepático que pudesse fazer não só a ressecção como também a transplantação, aproximei-me e comecei a trabalhar com João Pena, atendendo aos seus conhecimentos e à sua experiência em transplantação, que vinha já de 1978, com o início do programa de transplantação renal do Hospital da Cruz Vermelha Portuguesa. Pensava que os ensinamentos de transplantação renal me poderiam vir a ser muito úteis no futuro.

Em 1983, já cirurgião do quadro dos então saudosos H.C.L. (Hospitais Cíveis de Lisboa), trabalhava com João Rodrigues Pena na UUC (Unidade de Urgência Cirúrgica) do Hospital de S. José, quando foi publicada a declaração de Bethesda^[2].

João Pena, que até essa altura tinha refreado a minha vontade de estagiar em Cambridge com Roy Calne, disse-me, finalmente, em Agosto de 1983: “está na altura de ires para Cambridge, nasceu a era clínica do transplante hepático, com a ajuda da ciclosporina!”

Parti para Cambridge em 1984. Houve quem me dissesse na altura: “Eduardo, nunca haverá um programa de transplantação hepática em Portugal, nunca vais fazer nenhum transplante, é um erro ir para Cambridge!”

Estive, praticamente, dois anos a trabalhar com Roy Calne, cerca de 16 anos depois de João Pena o ter ajudado no 1.º transplante hepático. Ajudei-o no 200.º, que deu lugar a uma grande festa no Trinity College.

Quando regressei, em Janeiro de 1986, estava convencido de que Portugal iria ter, pelo menos, um Centro de Transplantação Hepática. Uma Unidade de Hepatologia moderna teria forçosamente de poder oferecer aos seus doentes, em último recurso, a substituição do fígado doente por um fígado “saudável” de cadáver.

Começámos o nosso programa (o primeiro em Portugal) em 21 de Setembro de 1992, após dois anos de intenso treino em cirurgia experimental, com transplantes realizados em porcos, no Biotério especialmente construído no nosso Hospital. O treino no porco, que pratiquei intensamente em Cambridge e, posteriormente, em Portugal, foi fundamental para o arranque do nosso programa clínico.

Em Abril de 2004 fui contratado como Professor Associado Convidado, pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa. Tinha 55 anos e atingido o topo da carreira médica hospitalar, mas comprometi-me, perante o então Director da Faculdade e meu colega de curso, Professor António Rendas, a fazer mais tarde o doutoramento.

Quando em 2001 começamos o nosso programa de transplantação sequencial com as inovações técnicas que são o motivo desta tese, estava longe de pensar que o nosso trabalho clínico, se iria traduzir na maior experiência mundial nesta área. Em 2006, estimulado pelo trabalho que vínhamos a desenvolver e pelos resultados já obtidos, resolvi apresentar a minha candidatura ao grau de Doutor.

Os dados recolhidos para a realização desta tese, contabilizam a nossa experiência entre Setembro de 1992 e Novembro de 2008. Só em finais de 2009 tivemos acesso a toda a informação necessária e no final de 2010, após o trabalho estatístico concluído, começámos a escrevê-la.

O atraso na entrega resultou da necessidade de não interrompermos a nossa intensa atividade clínica assistencial, quer no âmbito da transplantação hepática, renal e pancreática, quer na cirurgia do fígado, das vias biliares e do pâncreas fora do transplante.

Nos últimos 5 anos, o Centro Hepato Bilio Pancreático e de Transplantação do Hospital Curry Cabral, agora integrado no Centro Hospitalar de Lisboa Central, realizou 672 transplantes hepáticos, 275 renais, 13 pancreáticos e mais de 500 colheitas multiorgânicas em cadáver. A juntar a este número, contabilizam-se mais de 3000 cirurgias do fígado, vias biliares complexas e do pâncreas fora do transplante.

Esta intensa atividade clínica assistencial, implica para além de tempos operatórios muito demorados, muitos feitos durante a noite e aos fins de semana, a realização de quatro reuniões semanais multidisciplinares para decisão, caso a caso, de uma estratégia terapêutica global para cada doente.

Como responsável máximo desta unidade, não pude abandonar a liderança clínica do centro para me poder dedicar, quase em exclusivo, à elaboração desta tese, o que só foi possível no início de 2012.

Embora depois de Novembro de 2008 tivéssemos feito mais 412 transplantes hepáticos, a experiência dos últimos 3,5 anos não é incluída e analisada nesta tese.

As conclusões que tirámos da experiência colhida até Novembro de 2008 mantêm-se, no entanto, actuais. Terá havido melhoria dos resultados, como era de esperar, com o aumento da experiência adquirida e com as modificações infraestruturais e tecnológicas introduzidas. O que já era verdade e está plasmado neste trabalho, isto é, que a transplantação hepática sequencial pela técnica de “duplo piggyback” por nós inovadoramente introduzida no armamentário mundial não só é exequível e reproduzível como beneficiou os nossos dois grandes grupos de doentes (PAF e hepáticos crónicos), mantêm-se atual com, eventualmente, ainda maior benefício para os nossos doentes.

Quando entregar esta Tese de Doutoramento, o nosso grupo, que desde 2003 chefiou com muita honra e muito orgulho, sucedendo ao verdadeiro mestre e pioneiro João Rodrigues Pena, terá feito perto de

1400 transplantes hepáticos, com uma taxa de sucesso semelhante ao dos maiores centros mundiais.

Depois de ter participado, com João Rodrigues Pena, no 1.º transplante hepático programado realizado em Portugal, realizámos o milésimo em 29 de Abril de 2009, ambos em doentes com Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Valeu bem a pena!

Os programas de transplantação de órgãos são um exemplo da necessidade de uma prática multidisciplinar no exercício da moderna medicina hospitalar. Muitas especialidades médicas, enfermeiros e outros técnicos, são necessários, em colaboração diária e contínua, para garantir a qualidade dos programas. Para a realização desta tese muitos contribuíram, e a muitos tenho de agradecer. Desde os verdadeiros pioneiros até aos que a nós se foram juntando e que hoje constituem uma equipa coesa e solidária. Tenho algum receio de não mencionar todos, não por esquecimento, mas porque são centenas. Em primeiro lugar, os meus dois mestres em cirurgia da transplantação: Sir. Roy Calne e João Rodrigues Pena. Eles foram mestres em muitos outros aspetos que transcendem a cirurgia, desde aspetos organizativos e éticos a toda a vertente médica, diagnóstica, manuseamento de drogas imunossupressoras e muitas outras. Mas a Rui Câmara Pestana e Henri Bismuth, devo a minha formação de cirurgião geral e posteriormente na área Hepato-Bilio-Pancreática. O Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação foi concebido à semelhança do que o Professor Bismuth fez em Paris, no Hospital de Paul Brousse. Dos pioneiros nas várias vertentes do arranque do programa, tenho de destacar a Prof. Estela Monteiro na área de Hepatologia, a Dra. Cristina da Câmara na Anestesia, o Dr. Castelo Branco Mota nos Cuidados Intensivos, a Dra. Alice Cordeiro na Imuno-Hemoterapia, a Dra. Celeste Campos na Anatomia Patológica, o Dr. Marques da Costa na Nefrologia e o enfermeiro Malta, entre outros. Mas todos eles tinham colaboradores fundamentais. Uns começaram connosco, como António Oliveira, Mário Abreu, Maria João Aguiar, António Freire (já falecido), Ana Morbey, Júlio Veloso, Fernando Nolasco, Mário Rui, Judite Oliveira, Paulo Marcelino, outros foram-se juntando em períodos mais ou menos recentes, como Luís Mourão, Margarida Resende, Pedro Ferreira, Ana Oliveira, Leonor

Mota, Rui Perdigoto, Helena Glória, Ricardo Gorjão e a todos que mencionarei no final, estou profundamente grato. O trabalho cirúrgico, desde a preparação em cirurgia experimental até à actualidade, envolveu dezenas de cirurgias. Desde o início, João Rebello de Andrade e Américo Martins, depois Jorge Paulino Pereira, Ana Pena, Paulo Mira, Gabriela Cangueiro, José António Pereira, João Santos Coelho, Ana Marta Nobre, Hugo Pinto Marques, Edite Filipe, Raquel Mega e muitos outros. Não podendo, como já disse, agradecer a todos, não posso deixar de mencionar três enfermeiros e nas suas pessoas ressaltar a importância que este grupo profissional tem no nosso programa: Enfa. Fernanda Moreno na organização da enfermagem, Enfa. Margarida Direitinho no ambulatório e o Enf. Rui Leal na organização do bloco operatório e na Radiologia/Gastroenterologia de Intervenção.

Muitos internos de cirurgia passaram pelo nosso programa e a todos devo muita dedicação e muitas horas incómodas de trabalho. Ao Emanuel Vigia, Paulo Ramos, Vasco Ribeiro, Sofia Carrelha, que colaboraram na recolha dos dados que permitiram este trabalho, uma palavra de apreço especial. Tal como à Élia Mateus, agora responsável pelos doentes PAF. O trabalho da Radiologia de Intervenção é fundamental. Ao Luís Rosa, Élia Coimbra e Tomás Figueira, o meu muito obrigado. O papel do Carlos Carvalho na vertente oncológica e, sobretudo, nas discussões multidisciplinares de decisão, contribuiu muito para a nossa formação. O apoio psiquiátrico e psicológico, garantido pelo Prof. Diogo Teles e Dra. Inês Mega, foi uma mais valia essencial para os nossos doentes. A contribuição da Infectologia, que agradeço nas pessoas dos Drs. Fernando Maltês e João Machado e de todas as especialidades do nosso hospital chamadas a intervir, como a Endocrinologia, Cardiologia, Ortopedia e Urologia, entre outras, o meu reconhecimento.

O apoio da Radiologia (Nuno Carrilho), da Farmácia (Olga Freitas), da Patologia Clínica (Maria José Silvestre) foi diário e precioso.

Quando o Professor António Rendas, então diretor da FCM, me desafiou para fazer esta tese, foi preciosa a ajuda e a orientação da Professora Maria da Graça Morais, Presidente do Conselho Científico, que comigo definiu os objetivos desta tese. Sem os seus conselhos e o

seu estímulo, não me teria abalancado nesta tarefa. Mas, também, o Professor Jorge Santos Bessa, que aceitou ser meu orientador, em conjunto com o Prof. Henri Bismuth foram fundamentais. Como demorei tempo demais nesta tarefa, o Professor José Fragata aceitou gentilmente substituir os meus orientadores iniciais e a ele devo as orientações que permitiram a sua conclusão. Ao Professor Fernando Nolasco, que para além da sua contribuição e dos seus colaboradores como consultor nefrológico do nosso programa, sempre me estimulou para a conclusão deste trabalho, agradeço a disponibilidade para ler e criticar a versão quase final.

Como já escrevi, a muitos devo ter podido concluir esta tese. Mas tenho de agradecer especialmente ao Américo Martins e ao Jorge Paulino, cirurgiões fantásticos, que pela sua amizade e dedicação permitiram que eu tivesse tempo disponível para fazer esta tese que, também, tem muito do seu trabalho. Ao Paulo Mira a minha gratidão pelos magníficos desenhos. Ao Mário Carreira, da Unidade de Epidemiologia do Instituto de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina de Lisboa, pelo apoio imprescindível no tratamento estatístico dos dados. Ao Paulo Marcelino que deu horas infindáveis na revisão e discussão dos manuscritos, o meu sentido reconhecimento. Finalmente, uma referência muito particular e o meu profundo agradecimento ao Hugo Pinto Marques, colaborador e grande amigo que me acompanhou desde o início até à conclusão deste trabalho, participando em todas as etapas da sua execução.

1. Starzl, T.E., et al., Homotransplantation of the Liver in Humans. Surg Gynecol Obstet, 1963. 117: p. 659-76.
2. Liver transplantation. National Institutes of Health Consensus Development. Natl Inst Health Consens Dev Conf Summ, 1983. 4(7): p. 15 p.

I. INTRODUÇÃO

A Transplantação Hepática é, desde 1983 (Declaração de Bethesda)^[1] uma modalidade terapêutica para muitas doenças hepáticas crônicas em estágio terminal, para as quais não existem outras alternativas terapêuticas. É, também, a única alternativa para algumas situações de insuficiência hepática aguda e para alguns tumores malignos primitivos e secundários confinados ao fígado. Mais recentemente, desde 1990, é, também, uma opção terapêutica para doentes com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), na tentativa de frenar a evolução da doença^[2].

Com a progressiva melhoria dos resultados, consequência de vários progressos (técnicos, preservação do órgão, imunossupressão), os candidatos a esta modalidade terapêutica aumentaram em todo o mundo, o que conduziu a um grande acréscimo das listas de espera por falta de órgãos disponíveis, implicando a morte de muitos doentes que não chegam a ter uma oportunidade para ser transplantados.

Portugal não foge à regra e apesar dos enormes progressos no número de transplantes hepáticos realizados (3074 até 31/12/2010 com uma taxa por milhão de habitantes em 2010 de 23 o dobro da taxa média europeia que foi 11,1 ^[2a]) a escassez de órgãos continua a ser uma realidade no nosso país. Por outro lado, temos um factor agravante já que possuímos o maior contingente mundial de doentes com PAF com indicação para transplante hepático o que origina que as nossas listas de espera acumulem os chamados doentes hepáticos (agudos e crónicos) com os doentes de PAF que, em alguns Centros, chegam a ultrapassar as outras indicações.

Algumas medidas têm sido adoptadas para aumentar o número de dadores disponíveis: melhor aproveitamento dos cadáveres ligados ao ventilador, melhoria das formas organizativas, adoção de critérios clínicos mais abrangentes e menos selectivos em relação à possível qualidade dos órgãos. Colhem-se, hoje, fígados de dadores com mais de sessenta anos, maiores índices de esteatose e mais tempo de ventilação, o que levou a um aumento de oferta dos chamados dadores sub-óptimos ou marginais. Tudo, porque o maior risco de um doente hepático crónico em estágio terminal (ou com uma insuficiência

hepática aguda fulminante) é, de facto, não ter a possibilidade de poder vir a ser transplantado (Starzl, comunicação pessoal, 1990).

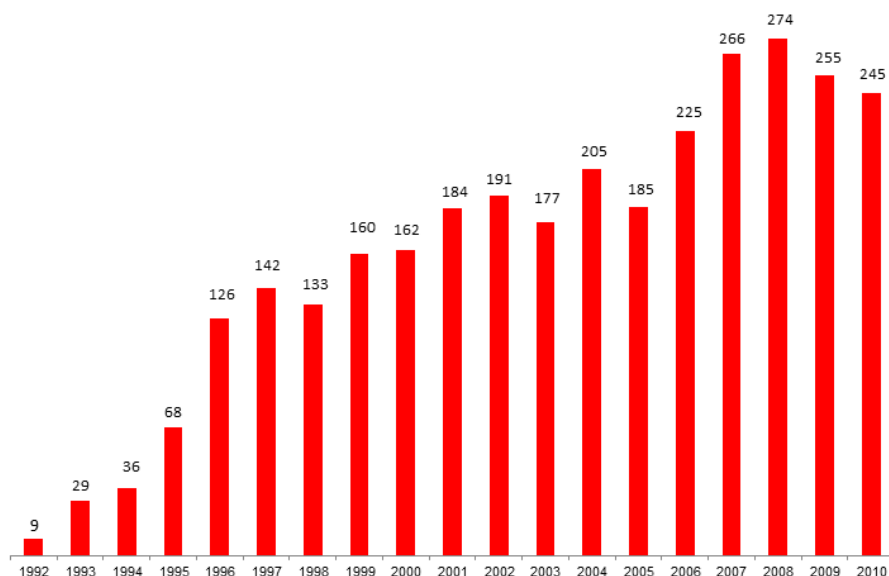


Figura 1. Evolução da transplantação hepática em Portugal (Fonte: Relatório Estatístico 2010, ASST)

Outras formas para aumentar o número de dadores disponíveis incluem o recurso à transplantação com fígado bipartido (split liver), doação em vida de um dos lobos hepáticos (dador vivo), dador em coração parado e, ainda, o aproveitamento dos fígados explantados nos doentes com PAF para transplante em doentes hepáticos crónicos ou com tumores malignos (transplante sequencial ou em dominó) em doentes com idade superior a 50 anos. Recorde-se que os doentes PAF são possuidores de um fígado estrutural e funcionalmente normal tendo como único defeito a produção de uma proteína anormal (TTR Met30), que é responsável pela acumulação de uma substância amilóide em vários locais do organismo, particularmente nos nervos periféricos.

Polineuropatia Amiloidótica Familiar

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença autossómica dominante, multissistémica e fatal. O tipo português, conhecido como tipo 1, foi, pela primeira vez, descrito em 1951 pelo neurologista Corino de Andrade em 1951^[3,4].

A doença PAF é caracterizada por uma neuropatia periférica, autonómica e progressiva e depósitos sistémicos de amiloide^[4,5], sendo causada por uma mutação genética no cromossoma 18. A proteína amiloide da doença PAF tipo 1, encontra-se fundamentalmente em Portugal, mas, também, em locais mais distantes como a Suécia e Japão. É uma variante da transtiretina na qual o aminoácido valina é substituído pela metionina na posição 30 (transtiretina-metionina TTR Met30), sendo esta a variante mais frequente^[6]. Mais de 90% da TTR Met30 é produzida no fígado e a restante parte no plexo coroídeo.

São conhecidos vários mecanismos através dos quais as fibras de amiloide se formam^[7]. Consensualmente as fibras de amiloide estão relacionadas com a transtiretina da préalbumina^[6]. Saraiva e col. demonstraram que os depósitos de amiloide correspondem à transtiretina anormal e a observação de que a proteína TTR Met30 se encontra presente no sangue de todos os doentes com a doença permite considerar a sua detecção como um biomarcador fiável para o despiste deste defeito genético^[8,9].

Embora alguns casos desta doença possam ser encontrados por todo o mundo, os focos mais significativos encontram-se em Portugal e na Suécia. Os casos originais surgiram na zona da Póvoa do Varzim e, provavelmente, terão sido os pescadores locais os responsáveis pela propagação da doença a outros países, nomeadamente Suécia e Japão^[10].

Epidemiologia e gravidade da doença

Actualmente em Portugal existem cerca de 600 famílias referenciadas para a doença e mais de 2000 casos sintomáticos em

seguimento, surgindo anualmente cerca de 50 novos casos. Os sintomas aparecem entre os 25 e 30 anos de vida e, em regra, conduzem à morte ao fim de 10-12 anos.

O tipo português da doença PAF é particularmente grave. Nalguns casos observa-se uma progressão rápida em 2 anos, com envolvimento multiorgânico, em particular dos nervos periféricos, rim, coração e tracto digestivo superior (estômago e intestino delgado). Em função deste envolvimento multiórgão, esta doença foi denominada como amiloidose disseminada ou paramiloidose^[11].

As manifestações clínicas da doença têm uma forte componente individual, dependendo provavelmente de expressões enzimáticas individuais ou do ambiente hormonal^[10]. No entanto, na maioria dos casos o início dos sintomas caracteriza-se pelo aparecimento de uma polineuropatia periférica, disestesias (dor), parestesias, hipoestesias e disfunção motora. Frequentemente, após o aparecimento da polineuropatia surgem os primeiros sintomas de disautonomia.

A disfunção erétil é um dos sintomas mais precoces. A disfunção do aparelho digestivo surge sob forma de obstipação, diarreia e, por vezes, como incontinência fecal. A dificuldade no esvaziamento do estômago pode provocar náuseas e vômitos; mais tardiamente, pode ocorrer a disfunção da bexiga que provoca retenção urinária ou incontinência.

Os sintomas cardiovasculares são frequentes e apresentam-se como hipotensão ortostática e arritmias de diversa natureza, com bloqueios auriculoventriculares do primeiro ou segundo grau.

A proteinúria é a expressão do atingimento renal pela doença, que compromete a filtração glomerular e reduz a depuração (*clearance*) da creatinina.

Razões para o transplante hepático

Nos doentes PAF foram tentados dois modelos terapêuticos com o objectivo de reduzir a TTR Met30 circulante e diminuir os depósitos desta proteína nos órgãos e tecidos: a plasmaferese e a imunoadsorção^[12,13].

Na literatura encontram-se alguns relatos da utilização de ambas as técnicas. O tratamento com plasmaferese necessita de ser repetido várias vezes por mês, não sendo por isso uma modalidade prática limitando significativamente a qualidade de vida dos doentes, enquanto a imunoadsorção regista sérios problemas relativamente à sua eficácia e custos.

A falência destes dois modelos terapêuticos conduziu à procura de outras terapêuticas que pudessem travar a evolução da doença. Sabendo-se que mais de 90% da TTR Met30 é produzida no fígado seria expectável que o transplante hepático pudesse travar a progressão da doença e reduzisse drasticamente a quantidade de TTR Met30 circulante. Foram estes pressupostos que levaram Holmgren a propor a Ericzon a realização do primeiro transplante hepático ortotópico (THO) num doente com a variante portuguesa da doença PAF, o que aconteceu em Estocolmo em Agosto de 1990^[14]. Este transplante permitiu confirmar o que seria expectável: a substituição do fígado nativo nestes doentes conduz a uma diminuição rápida e drástica da TTR Met30 em circulação^[15].

Dois anos mais tarde, Setembro de 1992, uma equipa dirigida pelo João Pena e por mim próprio efectuou, no Hospital Curry Cabral, o primeiro transplante hepático programado realizado em Portugal precisamente numa doente com PAF.

Desde então um número considerável de THO foi realizado em doentes PAF em todo o mundo, particularmente em Portugal. De acordo com a última actualização do Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR)^[16a] até 31/12/2010 realizaram-se, globalmente, 1917 transplantes hepáticos por PAF (fig. 2) dos quais 911 (47,5%) em Portugal (fig. 3). Segundo este registo nos doentes PAF transplantados verificou-se uma predominância de homens (56%), a idade média foi de $40,3 \pm 11,1$ anos (mediana 38 anos, extremos 21 e 72) e a duração média dos sintomas até ao transplante de $3,9 \pm 2,8$ anos (mediana 3 anos) com valores extremos de 0 e 30 anos.

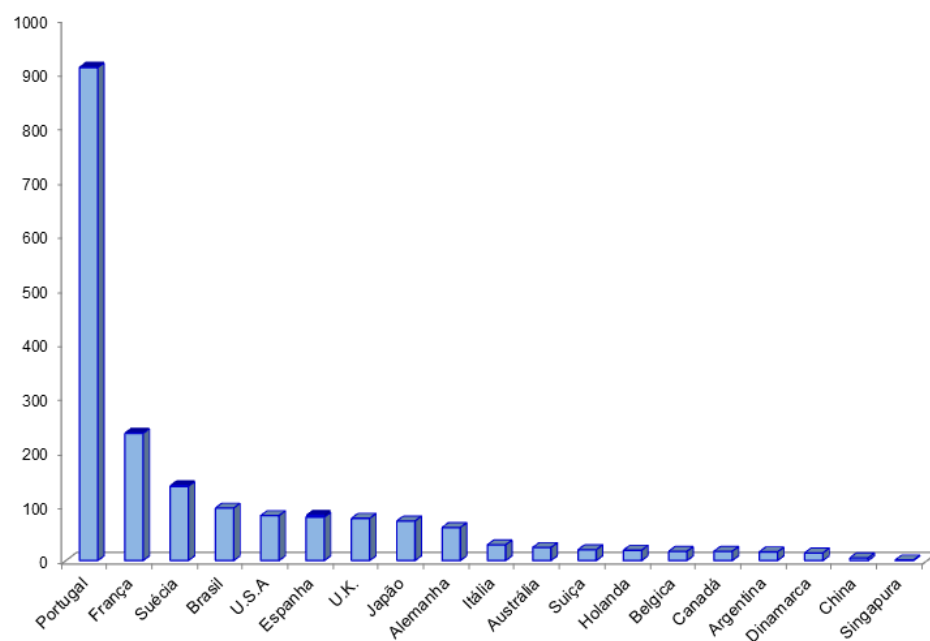


Figura 2. Transplantes Hepáticos por PAF em todo o mundo até 31/12/2010. (Fonte: FAPWTR)

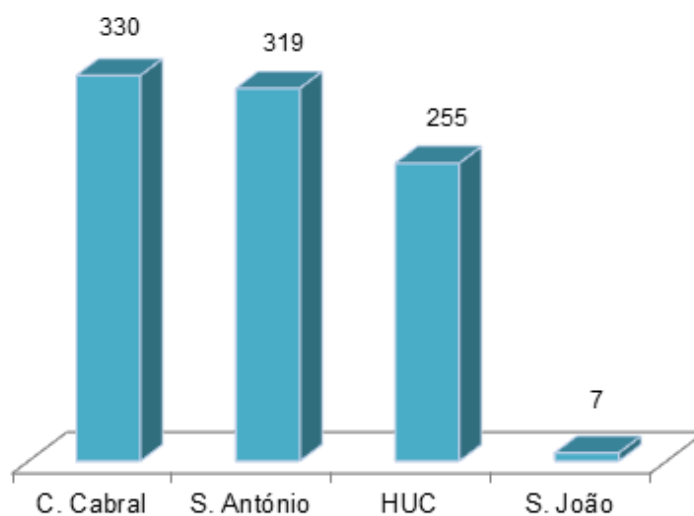


Figura 3. Transplantes Hepáticos por PAF em Portugal até 31/12/2010. (Fonte: FAPWTR)

O transplante hepático nos doentes PAF é tecnicamente mais fácil do que nos doentes cirróticos. No doente PAF o fígado é estrutural e funcionalmente normal, não existindo hipertensão portal, nem perturbações graves da coagulação o que associado, na maioria dos casos, ao facto de serem doentes jovens e magros facilita a fase da hepatectomia total. Na nossa experiência, pelo facto da hemorragia ter sido mínima, muitos destes doentes foram transplantados sem recurso à transfusão de componentes sanguíneos^[16].

Se do ponto de vista cirúrgico o transplante em doentes PAF é tecnicamente mais simples, o mesmo não se passa com o manuseamento anestésico e pós-operatório imediato destes doentes, dado o compromisso nervoso autonómico e, ainda, a infiltração amilóide do coração e do rim. Não nos podemos esquecer de que a doença amilóide não poupa nenhum órgão ou tecido, com excepção relativa para o cérebro e, feliz e ironicamente, para o parênquima hepático.

De acordo com a última actualização do FAPWTR as principais causas de morte na transplantação hepática por PAF são: complicações cardíacas, 22%; septicémia, 22%; complicações hepáticas, 14%; mortes perioperatórias, 3%.

Os problemas cardiocirculatórios constituem, pois, uma das principais preocupações para os anestesistas durante o transplante hepático nos doentes PAF^[17,18]. Desde há muito que nos centros com experiência anestésica nestes doentes eram referidas, mesmo para médias e pequenas cirurgias, sobretudo, complicações cardiocirculatórias graves durante o acto cirúrgico^[19].

A hipotensão arterial é muito frequente durante o intra-operatório, mesmo quando é mantido um adequado preenchimento vascular e não existam perturbações do ritmo cardíaco. Em termos de anestesia, mesmo em doentes sem PAF, o compromisso do sistema nervoso autónomo traduz-se num maior número de episódios de hipotensão durante o intra-operatório^[20,21] o que explica porque é que no doente PAF a hipotensão é muito frequente e pode ser desencadeada por estímulos mínimos^[17,22]. Também, as arritmias, que podem e devem ser

detectadas no pré-operatório (e que podem ser agravadas pela maior ou menor infiltração amilóide do coração), constituem um problema ^[17].

Nos primeiros casos do nosso programa apenas se colocava um “pacemaker” prévio nos doentes que demonstravam no Holter pré-operatório alguma alteração, por mínima que fosse, ou que tivessem no seu passado história de síncope ou grave hipotensão ortostática. Actualmente, todos os doentes com PAF colocam “pacemaker” definitivo antes de entrarem em lista activa para transplante.

Com todos estes problemas de manuseamento anestésico, percebe-se, facilmente, que a interrupção abrupta do retorno venoso ao coração direito por clampagem simultânea da veia cava inferior e do pedículo hepático, necessária na fase anhepática do transplante antes da implantação do novo órgão, não seja bem tolerada nestes doentes, que não possuem “shunts” espontâneos porque não têm hipertensão portal.

Manter o retorno venoso ao coração direito é fundamental na fase anhepática de qualquer transplante, mas muito mais necessário neste tipo de doentes. A manutenção do retorno venoso pode ser obtida com recurso ao “bypass” cavo-porto-sistémico extra-corporal ou, simplesmente, com a manutenção fisiológica “in situ” da veia cava inferior retro-hepática, com ou sem anastomose porto-cava transitória para drenar também o território esplâncnico ^[23].

Recorde-se que nos doentes PAF as crises de hipotensão grave são muito frequentes, surgindo de forma desproporcionada para os estímulos desencadeantes e que as drogas circulatórias que temos ao nosso dispor podem ter respostas alteradas nestes doentes ^[22,24,25].

A opção do nosso centro, desde que em Setembro de 1992 fizemos o primeiro transplante hepático em Portugal em doente PAF, foi a de manter o retorno venoso ao coração direito na fase anhepática através da VCI retro-hepática do doente, evitando a necessidade de “bypass” extra-corporal.

Quando, em 2001, iniciámos o nosso programa de transplante sequencial, achámos que estávamos preparados para manter a nossa técnica ideal de “piggyback” no doente PAF, caso este fosse dador. Os nossos anestesistas continuaram a manter a sua técnica anestésica no

doente, com “pacemaker” permanente e nós continuámos a garantir aos doentes PAF aquela que considerávamos e consideramos, a melhor técnica para a sua patologia, independentemente de o fígado vir, ou não, a ser utilizado noutro doente.

A disfunção da bexiga, também, está presente em muitos destes doentes. A retenção urinária pode conduzir à insuficiência renal e a cateterização intermitente da bexiga é uma recomendação de muitos centros de transplantação^[17].

A insuficiência renal após o THO é, outro, problema importante nos doentes PAF. Alguns doentes já apresentam um certo grau de insuficiência renal antes do transplante e a medicação com inibidores calcineurínicos pode agravar esta condição.

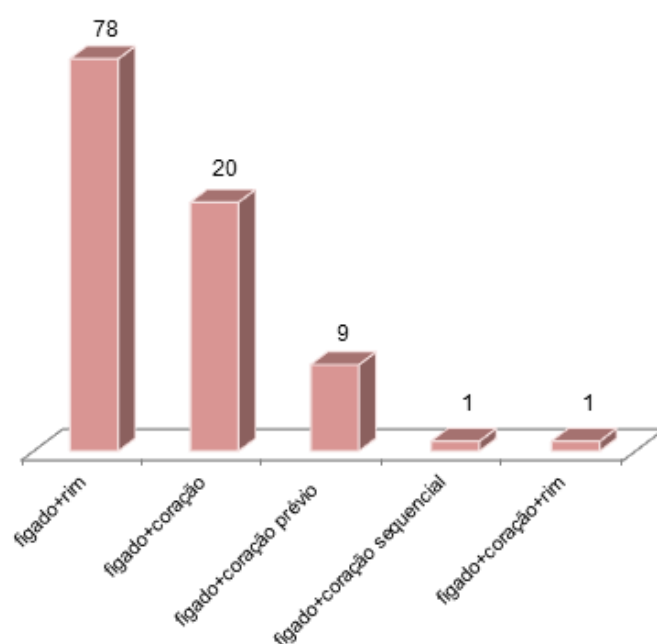


Figura 4. Transplantes combinados em doentes PAF até 31/12/2010. (Fonte: FAPWTR)

O compromisso simultâneo de vários órgãos pode justificar nalguns doentes PAF a necessidade do transplante em simultâneo de outros órgãos. De acordo com o registo FAPWTR até 31/12/2009

tinham sido realizados transplantes combinados em 78 doentes PAF: fígado + rim, 41; fígado + coração, 26; fígado + coração prévio, 9; fígado + coração sequencial, 1; fígado + rim + coração, 1 (fig.4).

Resultados do transplante hepático em função das manifestações clínicas

Após o THO nos doentes PAF começaram a aparecer receios relativos à evolução e regressão da doença. Sentiu-se, então, a falta de linhas de orientação (*guidelines*) que indicassem quer o tipo de doente a transplantar quer o *timing* da transplantação.

A divulgação dos resultados dos primeiros 40 doentes PAF sujeitos a THO em Portugal foi publicada em 1995^[16]. A polineuropatia melhorou em 16 doentes, confirmada por electromiografia, apenas, em quatro. Os sintomas gastrointestinais melhoraram ao fim de 6 meses em 60 doentes e a disfunção erétil ao fim de 12 meses em 30% dos doentes. O ganho ponderal foi observado com menor frequência e só ao fim de 1 ano após THO. Sete doentes faleceram, 3 em falência multiórgão, 2 por acidente vascular cerebral, 1 por paragem cardíaca e outro em sépsis. Contudo uma publicação mais tardia no mesmo grupo de doentes revelou mais 5 óbitos, 2 por sépsis, 2 por trombose da artéria hepática e outro por paragem cardíaca.

Consideramos que nestes doentes o aspecto mais importante a avaliar é se o THO teve um impacto na progressão da doença e na regressão dos sintomas, ou se, pelo contrário, se registou progressão da doença e aparecimento de novos sintomas.

Parece consensual de que o THO nos doentes PAF trava a progressão da doença^[10,16,26,27], embora existam alguns relatos em contrário^[28,29].

De acordo com o registo FAPWTR, em doentes com um follow-up de 10 anos^[30] 2/3 das queixas iniciais referem-se à polineuropatia periférica e, apenas, 1/3 à disautonomia. O THO melhorou a polineuropatia em 41% dos casos, enquanto as manifestações motoras melhoraram em 37,4%. Embora existam relatos de melhoria da

temperatura cutânea na região plantar e mãos^[28] as melhorias sensoriais são mais limitadas e mais lentas.

Tashimo e col.^[31], desenvolveram um score de avaliação dos doentes com PAF TTR Met30 que tem em consideração um conjunto de sintomas típicos da doença. Estes autores observaram uma melhoria da parte sensorial e da disautonomia durante o primeiro ano após THO, mas não conseguiram observar qualquer melhoria das funções motoras e dos órgãos viscerais. Concluíram que o THO nos doentes PAF trava a progressão da doença, mas, apenas, uma pequena parte deles apresenta melhoria dos sintomas. Adams e col.^[32], verificaram que 2 anos após o THO a perda de mielina nos nervos periféricos nas biopsias de nervo tinha reduzido significativamente.

A melhoria dos sintomas gastrointestinais foi observada em cerca de 50% dos doentes, enquanto a malnutrição melhorou em 40%. No que respeita aos sintomas cardiovasculares, estes melhoraram, apenas, em 20% dos doentes^[30].

Os maus resultados estão fundamentalmente relacionados com a presença de malnutrição, doença avançada no momento do THO ou mutações não TTR Met30^[27,33].

Uma publicação norte-americana^[36] relata maus resultados em 15 doentes, nos quais se observou inclusivamente uma progressão da doença. Destes apenas cinco apresentavam a mutação TTR Met30, embora os sintomas fossem semelhantes em todos no que respeita à polineuropatia, disautonomia e sintomas gastrointestinais. De assinalar que esta série incluiu doentes mais idosos e doentes transplantados com doença avançada.

No que respeita à mutação TTR Met30 encontra-se descrita a progressão da doença cardíaca em função da infiltração amilóide mesmo após o THO^[34]. De igual modo parece ter lugar uma progressão da hipertrofia ventricular esquerda por infiltração da substância amiloide, mesmo, após THO^[34].

Conforme assinala Promfret^[35] o transplante hepático é, na atualidade, a terapêutica mais eficaz para a doença PAF conseguindo-se uma paragem na progressão da doença e na regressão dos sintomas de polineuropatia sensitivo-motora, mas os doentes com doença cardio-

vascular pré-existente continuam a apresentar progressão da doença. Neste grupo específico de doentes a realização de um transplante cardíaco e hepático simultâneo deve ser ponderada.

Suhr e col.^[36] chamaram à atenção para as manifestações oculares da doença, secundária a depósitos de amiloide nos olhos e retina, uma vez que a produção da TTR Met30 continua no plexo coroideu após o THO. A verdadeira importância clínica desta produção não se encontra totalmente esclarecida. A doença ocular é característica da doença PAF secundária à TTR Met30 e pode representar um problema sério mesmo após THO^[37]. Um estudo conduzido em 22 doentes com PAF sujeitos a THO mostrou um glaucoma de novo em 3 doentes, 1 caso de opacificação do humor vítreo e depósitos de novo nas margens das pupilas foram identificados em 3 doentes. Estes resultados apontam para uma progressão da doença ocular dos doentes PAF após THO, em especial dos portadores da TTR Met30.

Observou-se ainda a progressão do depósito de amiloide na leptomeninge, semelhante ao observado no coração^[35].

Apesar do transplante hepático ser o tratamento mais eficaz na doença PAF, devemos estar atentos à progressão da doença secundária a depósitos de amiloide com atingimento ocular e meníngeo.

A procura da técnica ideal para o doente PAF

Existem duas maneiras de efectuar a hepatectomia total durante a transplantação hepática. A maneira clássica (OLT), tal como foi proposta por Starzl em 1963^[38] (embora tenha vindo a ser aperfeiçoada até aos nossos dias), inclui a remoção da veia cava inferior retro-hepática, interrompendo drasticamente o retorno venoso ao coração direito e a hepatectomia total com conservação da veia cava inferior retro-hepática, tal como foi originalmente descrito por Roy Calne em 1968^[39] e popularizada em 1989 por Tzakis^[40], ficando conhecida por técnica de “piggyback”. Nesta última, o sangue das extremidades inferiores do organismo continua a fluir normal e fisiologicamente para o coração direito.

Ambas as técnicas implicam a interrupção do fluxo portal, levando a uma maior ou menor congestão visceral em função da quantidade e qualidade dos “shunts” espontâneos porto-sistêmicos nos casos em que existe hipertensão portal associada.

Na técnica clássica, com interrupção simultânea e total de todo o retorno venoso infra-diafragmático ao coração direito, associa-se uma grande instabilidade hemodinâmica com hipo-perfusão renal e congestão esplâncnica, a maior parte das vezes não tolerada pelo doente.

Para ultrapassar esta situação, Starzl, Griffith e col.^[41,42] introduziram, no começo da década de 80, com recurso a uma bomba-biomédica centrífuga, um “bypass” extra-corporal porto-safeno-axilar que garantia a estabilidade hemodinâmica, prevenia a congestão esplâncnica e preservava a função renal.

Na técnica de “piggyback” o retorno venoso é assegurado pela conservação da veia cava inferior, garantindo-se a estabilidade hemodinâmica sem recurso ao “bypass” extra-corporal, embora não obviando a congestão esplâncnica. Esta congestão, que pode variar entre 30 a 60 minutos, dependendo do tempo de realização das duas primeiras anastomoses venosas (veia cava supra-hepática e veia porta), é, na maioria dos casos, bem tolerada, podendo, em caso de necessidade, ser evitada através de uma anastomose porto-cava-término-lateral transitória, sem recurso a “bypass”.

O uso do “bypass” extra-corporal pode levar a uma não negligenciável morbidade^[43], como seja o agravamento do síndrome pós-reperfusão com sobrecarga cardíaca^[44,45,46], embolismo pulmonar, trombozes, hipotermia, défice neurológico e infecção da ferida operatória, para além de aumentar o tempo operatório e originar maiores consumos de sangue com o, consequente, acréscimo dos custos hospitalares^[47,48,49].

A técnica de “piggyback”, pela nossa experiência e dados da literatura, tem, também, vantagens na retransplantação precoce por PNF^[50] (não-funcionamento primário do enxerto) ou em caso de trombose arterial, facilitando e acelerando a remoção do fígado e na retransplantação tardia, podendo, nesta situação, possibilitar uma retransplantação clássica, caso ela venha a ser necessária.

A forma de implantação do novo fígado também varia, caso se opte por um transplante hepático clássico (THC) ou “piggyback”. No primeiro caso, os dois topos da veia cava inferior do enxerto são anastomosados em término-terminal com os topos da veia cava inferior (VCI) a nível infra-diafragmático e acima das veias renais do receptor. Na técnica de “piggyback” a veia cava do fígado do dador é encerrada na sua extremidade infra-hepática (feita, quase na totalidade, no trabalho de banca) e o segmento de veia cava supra-hepática do enxerto é implantado no orifício comum da origem das duas veias supra-hepáticas média e esquerda. Este orifício pode ser alongado ao coto da veia supra-hepática direita, já encerrada, para proporcionar uma anastomose mais longa e larga (cerca de 4 centímetros), não devendo no entanto ultrapassar o diâmetro da VCI.

Belgithi^[51,52] descreveu uma outra forma de efectuar a anastomose cavo-cava entre o fígado do dador cadáver e a VCI do receptor, encerrando as duas extremidades da VCI do dador e construindo uma ampla anastomose latero-lateral entre as veias cava do fígado do dador e do receptor. A este tipo de anastomose latero-lateral apontam-se as vantagens de facilitar a drenagem venosa do fígado e o retransplante precoce e tardio^[50,53], mas a sua realização pode exigir uma clampagem quase total da VCI e, portanto, prejudicar ou, mesmo, anular o retorno venoso ao coração direito perdendo-se a vantagem principal da técnica de “piggyback”^[49].

Pelas razões apontadas, quando em 1992 começámos o nosso programa, decidimos que a nossa técnica sistemática iria ser, sempre que possível e realizável, a técnica de “piggyback”. Os nossos números actuais provaram o acerto da nossa opção, pois dos 1300 transplantes efectuados mais de 98% foram-no pela técnica de “piggyback”.

Transplante sequencial ou em dominó

Sendo o transplante hepático com fígado não amiloidótico, quer de cadáver quer de dador vivo, a única forma de parar a evolução da doença no doente com PAF e sendo este fígado estrutural e funcio-

nalmente normal, exceptuando a produção da TTR Met30, proteína responsável pelas manifestações clínicas da doença ao fim de 25 a 30 anos, é científica e eticamente legítimo utilizar estes fígados em doentes hepáticos com idade superior a 50-60 anos, na esperança de oferecer-lhes um período razoável de vida sem impacto da “nova doença amiloidótica”.

Esta estratégia é particularmente importante em Portugal, onde os doentes com PAF representam mais de metade dos doentes em lista de espera.

Em Portugal, a possibilidade de se poder utilizar os fígados de doentes PAF em doentes hepáticos crónicos ou com tumor maligno do fígado, atenuando a grande competição destes dois grupos de doentes para um fígado de cadáver, era uma ideia aliciante e com evidentes benefícios para ambos os grupos.

Tal como no início e aplicação da transplantação hepática no tratamento da PAF não pode ser precedida de qualquer trabalho experimental, por ausência total de modelo animal, estas mesmas limitações existiam para a transplante sequencial. Neste contexto surgiram algumas interrogações, umas de natureza ética e científica, outras, meramente, técnicas:

1º - Como se iria comportar o fígado de PAF num receptor sem a marca genética desta doença autossómica dominante? Iria continuar a produzir a proteína mutante, TTR Met30 e, portanto, poderia provocar uma nova doença PAF iatrogénica?

2º - Caso o fígado transplantado continuasse a produzir a proteína mutante, ir-se-ia manter no seu novo ambiente o perfil pré-clínico muito lento, 20 a 30 anos antes de se manifestarem os primeiros sintomas da doença, isto é, será que o receptor de fígado de PAF vai ter o mesmo tempo de intervalo livre da doença que têm os portadores desta doença?

3º - Seria eticamente aceitável e legítimo que se oferecesse ao D.H.C. com uma reduzida esperança de vida uma alternativa de razoável sobrevivência em troca da possibilidade de lhe transmitir, no futuro, uma nova e fatal doença?

4º - Seria tecnicamente possível fazer a hepatectomia total no doente PAF sem alterar a sua técnica ideal de modo a não lesar o fígado e utilizá-lo como enxerto noutra doente?

Linhares Furtado foi o primeiro a realizar a nível mundial um transplante hepático sequencial em Outubro de 1995, utilizando um fígado de um doente PAF num doente com doença neoplásica, técnica que ficou mundialmente conhecida por transplante sequencial ou em domínio^[54,55,56,57]. A hepatectomia no doente PAF foi efectuada utilizando a técnica de transplantação hepática clássica, com recurso a “bypass” veno-venoso extra-corporal. No período de dois anos este procedimento foi largamente aceite pela comunidade internacional^[58,59,60,61], sendo que todos os grupos utilizavam a técnica clássica no dador recorrendo ao “bypass” veno-venoso extra-corporal.

O Domino Liver Transplant Registry (DLTR), criado em 1999 como uma extensão do FAPWTR^[16a], inclui transplantes efectuados com fígados provenientes de doentes PAF, que constituem a grande maioria, e, também, embora em número residual, com outras doenças metabólicas (hiperoxalose, hipercolesterolémia, etc.).

De acordo com este registo realizaram-se em todo o mundo, até 31/12/2010, 884 transplantes hepáticos sequenciais (fig. 5), dos quais 498 (56,3%) em Portugal e destes 220 (44,2%) no Hospital Curry Cabral (fig. 6).

Os receptores nos transplantes sequenciais foram predominantemente homens (75%), com uma idade média de 55,1±9,1 (mediana, 56 anos; valores extremos, 3 e 74 anos). As indicações para os transplantes sequenciais foram: tumores primitivos do fígado, 398; cirrose alcoólica, 202; cirrose secundária a hepatite B e C, 181; retransplantes, 50; metástases hepáticas, 28; outros diagnósticos e diagnósticos não especificados, 119. As principais causas de morte nestes transplantes foram: recidiva tumoral, 24%; septicémia, 16%; complicações cardíacas, 7%; mortes perioperatórias, 5%.

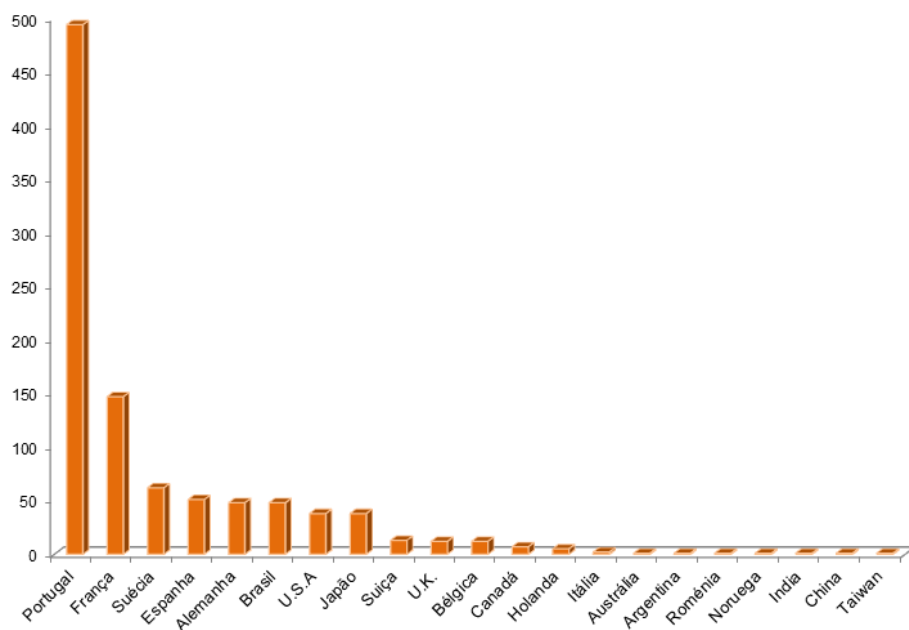


Figura 5. Transplantes Sequenciais em todo o mundo até 31/12/2010. (Fonte: FAPWTR)

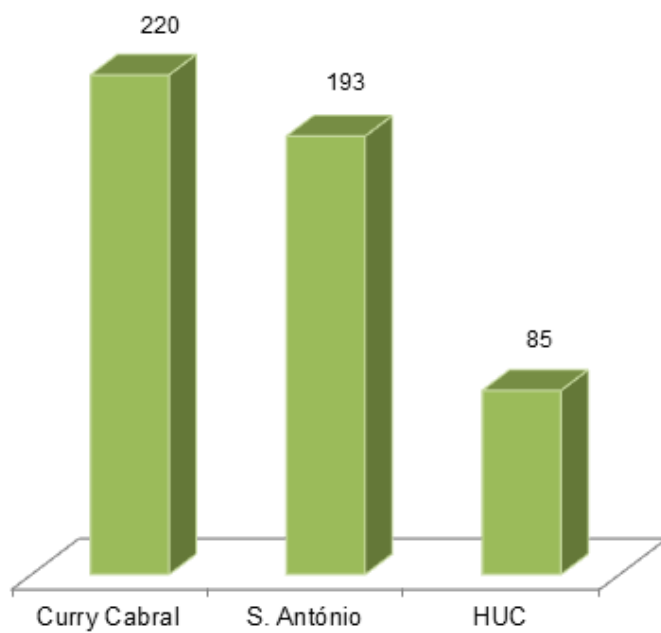


Figura 6. Transplantes Sequenciais em Portugal até 31/12/2010. (Fonte: FAPWTR)

Durante os seis anos que mediaram entre o começo dos transplantes sequenciais em Coimbra e a introdução da técnica no nosso programa, continuámos a fazer a transplantação hepática na PAF segundo a nossa técnica usual ("piggyback") que consideramos a mais adequada para os doentes PAF, porque não achamos legítimo que um nosso doente PAF, uma vez concordando em ser dador, pudesse ver alterada a técnica ideal para a hepatectomia. Os fígados de PAF explantados nesse período foram por nós aproveitados para testar as reconstruções vasculares que nos iriam permitir utilizá-los no futuro com a nossa técnica inovadora.

O nosso grupo efectuou o primeiro transplante sequencial em Julho de 2001 com a técnica por nós concebida de "duplo piggyback"^[62], onde no fígado de PAF a implantar noutro receptor foi feito um enxerto com a VCI e a bifurcação das veias ilíacas do dador cadáver nos orifícios das veias supra-hepáticas do fígado de PAF, a fim de obter um conduto venoso para implantar, também em "piggyback". Esta modificação técnica original, permitiu-nos efectuar a hepatectomia total no doente PAF sem alterar a nossa técnica habitual e utilizar o fígado colhido como enxerto noutro doente.

Ao manter a técnica habitual no doente PAF simultaneamente dador, não estaríamos a fazer diferente do que fizemos até 2001 e ficaríamos seguros de que qualquer intercorrência negativa na evolução do doente PAF não poderia ser atribuída a uma alteração da técnica cirúrgica. Para realizar um transplante sequencial, ao doente PAF seria oferecida a mesma técnica cirúrgica. Este conceito de "órgão livre", desenvolvido pelo nosso mestre Roy Calne a propósito do rim, seria, para nós, eticamente fundamental.

A técnica original de "duplo piggyback" introduziu uma nova realidade no nosso programa de transplantação hepática. A utilização dos fígados explantados dos doentes PAF, permitiu expandir o pool de dadores e alargar a oferta do transplante hepático a um conjunto mais vasto de doentes (fig. 7). Com um único fígado de cadáver, podiam ser transplantados simultaneamente um doente PAF e um doente hepático crónico com ou sem tumor maligno.

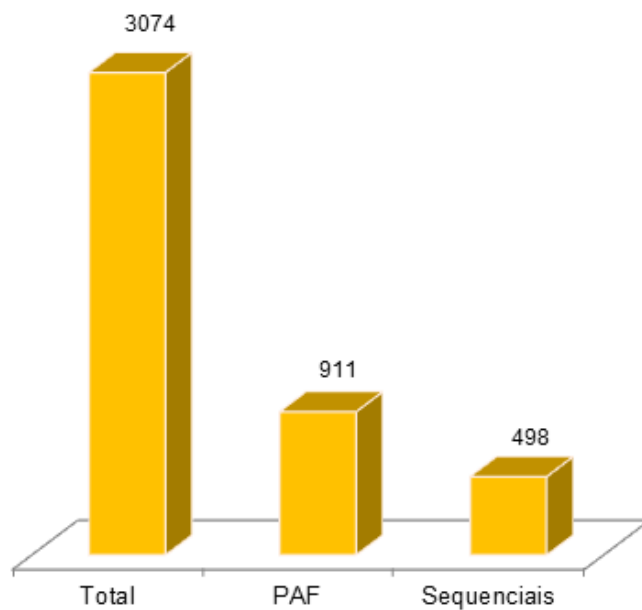


Figura 7. Transplantes Hepáticos em Portugal até 31/12/2010. (Fonte: ASST e FAPWTR)

Os resultados que apresentamos nos capítulos subsequentes deste trabalho relatam a nossa experiência com esta técnica.

Conclusões

1. De acordo com os dados publicados, podemos afirmar que, na ausência de tratamento genético específico, a transplantação hepática na PAF tipo I de origem portuguesa é um tratamento aceitável que permite travar a progressão da doença.

2. Apesar de alguns sintomas regredirem, os doentes devem ser precocemente transplantados, desejavelmente no primeiro ano após o início dos sintomas.

3. Doentes com doença sintomática prolongada, superior a 6 anos, devem ser cuidadosamente avaliados antes da proposta de THO, pela muito provável ausência de benefício.

4. Doentes com mal absorção e malnutrição severos devem ser excluídos desta opção terapêutica.

5. Nos doentes com hipotensão ortostática e arritmias cardíacas deve ser previamente colocado um *pacemaker* cardíaco. Em casos individuais, em particular na presença de mutações não-TTR Met30, o transplante coração-fígado deve ser considerado.

6. Antes do THO deve ser efectuada uma avaliação completa da função renal e o transplante rim-fígado deve ser ponderado se a depuração da creatinina for inferior a 30ml/min/1,73m².

7. Em função das descrições recentes de depósitos amilóide na retina e opacificação do vítreo, o seguimento dos receptores de fígado PAF deve incluir observações regulares em oftalmologia.

8. O transplante hepático sequencial é um procedimento seguro que permite aumentar a disponibilidades de fígados e reduzir a lista de espera, particularmente nos casos de doença neoplásica.

9. A presença de TTR Met30 em circulação no sangue e a descrição de depósitos de amiloide no nervo sural 5 anos após o transplante sequencial impõe uma vigilância mais apertada destes doentes.

Bibliografia

1. Liver transplantation. National Institutes of Health Consensus Development. Natl Inst Health Consens Dev Conf Summ, 1983. 4(7): p. 15 p.
2. Holmgren, G., et al., Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet, 1993. 341(8853): p. 1113-6.
- 2.a. Relatório estatístico 2010 da Autoridade para os Serviços de Sangue e Transplantação (ASST).
3. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Acta Psych Neurol Scand 1951;26:251-257.
4. Andrade C. Note preliminaire sur une forme particulier de neuropathie peripherique. Ver Neurol 1951;85:302-306.
5. Andrade C. Clinique de la paramyloidose du type portugais. Acta Neuropatol (Berl) 1963;Suppl II:3-11.

6. Becker PE, Antunes L, Rosário MR, Barros F. Paramyloides der peripherien nerven in Portugal. *Z menschl vererb-ukstitutionslehre* 1964;37:329-364.
7. Costa PP, Figueira AS, Bravo F. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:4499--4503.
8. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The B-fibrillosis. *N Eng J Med* 1980;302:2183-1292.
9. Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Family studies of the genetic abnormality in transthyretin (prealbumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Ann NY Acad Sci* 1984;435:86-100.
10. Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DS. Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Family studies on the transthyretin (prealbumin) methionine-30 variant. *J Clin Invest* 1985;76:2171-2177.
11. Monteiro E, Perdigoto R, Furtado AL. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:1375-1380.
12. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-427.
13. Sales Luis ML, Gaçvão M, Carvalho M, Sousa G, Alves MM, Serrão R. Treatment of familial amyloidotic polyneuropathy (Portuguese type) by plasma exchange. *Muscle Nerve* 1991;377-8.
14. Lobato L, Costa PMP, Castro R, Beirão I, Estacio A, Costa PP. In vivo immunoadsorption of transthyretin in familial amyloidotic polyneuropathy TTR-Met30: preliminary clinical experience. *Proceedings of the 3rd International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders*. Lisboa, 1995.
15. Holgren G, Steel L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon B-G, Eriksson S, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-Met30). *Clin Gen* 1991;40:42-6.
16. Holmgren G, Ericzon B-G, Groth CG, Steen L, Suhr AO, Wallin BG. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993;341:1113-6.
17. Monteiro E, Perdigoto R, Morbey A, Mota O, Ribeiro T, Freire A, et al. Portuguese national experience in amyloid polyneuropathy (FAP) treated by orthotopic liver transplant. *Hepatology* 1995;22:149A.
- 17.a. Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). www.fapwtr.org
18. Viana, J.S., et al., Intraoperative management of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy Met30: what has changed in the last 10 years? *Transplant Proc*, 2003. 35(3): p. 1121-2.
19. Eriksson, P., et al., Cardiac arrhythmias in familial amyloid polyneuropathy during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1986. 30(4): p. 317-20.

20. Tavares, J.C.M., L., Anaesthetic management of a patient with familial amyloid polineuropathy of the portuguese type. *Can J Anaesth*, 1989. 36: p. 209-11.
21. Latson, T.W., et al., Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology*, 1994. 80(2): p. 326-37.
22. Burgos, L.G., et al., Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology*, 1989. 70(4): p. 591-7.
23. Viana Jda, S., et al., Haemodynamics during liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy: study of the intraoperative cardiocirculatory data of 50 patients. *Rev Port Cardiol*, 1999. 18(7-8): p. 689-97.
24. Margarit, C., et al., Portacaval shunt and inferior vena cava preservation in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 2005. 37(9): p. 3896-8.
25. Carvalho, M.J., et al., Improved orthostatic tolerance in familial amyloidotic polyneuropathy with unnatural noradrenaline precursor L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine. *J Auton Nerv Syst*, 1997. 62(1-2): p. 63-71.
26. Viana, J.S., et al., Requirements of circulatory support during liver transplantation: are patients with familial amyloidosis different from other patients? *Transplant Proc*, 2000. 32(8): p. 2652-3.
27. Suhr OB, Ericzon B-G, Friman S. Long-term follow-up of survival of liver transplant recipients with familial amyloidotic polyneuropathy (Portuguese type). *Liver Transpl Surg* 2002;787-794.
28. Ikeda S, Takai Y, Yanagisawa N, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, et al. Partial liver transplantation from living donors in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid* 1997;4:18-23.
29. Kobayashi S, Movita H, Asawa T, Takei YI, Hashimoto T, Ikegami T, et al. Peripheral nerve function in patients with familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 2003;10:17-24.
30. Dubrey SW, Davidoff R, Kinnar M, Bergethon P, Lewis D, Falk RH. Progression of ventricular wall thickness after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation* 1997;64:74-80.
31. Herlenius G, Wilezek HE, Larsson M, Ericzon B-G. Ten years of International experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy World Transplantation Registry. *Transplantation* 2004;77:64-71.
32. Tashimo K, Ando Y, Terazaki H, Yoshimatsu S, Suhr OB, Obayashi K, et al. Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis: follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. *J Neurol Sci* 1999;171:19-23.
33. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Costa P, Nakazzato M, Costa PMP, et al. The course and prognostic factors of familial amyloidotic polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 2000;123:1495-1504.
34. Suhr OB, Hernelius G, Friman S, Erikzon B-G. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver Transpl* 2000;6:263-76.

35. Stangou AJ, Hawkins PN, Heaton ND, Rela M, Monaghan M, Nikoyannpoulos P, et al. Progressive cardiac amyloidosis following liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: implications for amyloid fibrillogenesis. *Transplantation* 1998;66:229-33.
36. Pomfret EA, Lewis W, Jenkins R, Bergelhon P, Dubrey SW, Reisinger J, et al. Effect of orthotopic liver transplantation on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation* 1998;65:918-25.
37. Suhr O. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients symptoms and complications. *Amyloid* 2003;10:77-83.
38. Ando Y, Tearzaki H, Nakamura M, Ando E, Haraok K, Yamashita T, e tal. A different amyloid formation mechanism: denovo óculoleptomeningeal deposits after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:345-9.
39. Starzl, T.E., et al., Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet*, 1963. 117: p. 659-76.
40. Calne, R.Y. and R. Williams, Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. *Br Med J*, 1968. 4(5630): p. 535-40.
41. Tzakis, A., S. Todo, and T.E. Starzl, Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*, 1989. 210(5): p. 649-52.
42. Griffith, B.P., et al., Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet*, 1985. 160(3): p. 270-2.
43. Denmark, S.W., et al., Veno-Venous Bypass without Systemic Anticoagulation in Canine and Human Liver Transplantation. *Surg Forum*, 1983. 34: p. 380-382.
44. Shaw, B.W., Jr., et al., Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg*, 1984. 200(4): p. 524-34.
45. Zaballos, J.M., et al., Venovenous bypass vs no bypass in orthotopic liver transplantation: metabolic values during reperfusion. *Transplant Proc*, 1993. 25(2): p. 1865-6.
46. Estrin, J.A., et al., Hemodynamic changes on clamping and unclamping of major vessels during liver transplantation. *Transplant Proc*, 1989. 21(3): p. 3500-5.
47. Aggarwal, S., et al., Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*, 1987. 19(4 Suppl 3): p. 54-5.
48. Reddy, K., S. Mallett, and T. Peachey, Venovenous bypass in orthotopic liver transplantation: time for a rethink? *Liver Transpl*, 2005. 11(7): p. 741-9.
49. Chari, R.S., et al., Venovenous bypass in adult orthotopic liver transplantation: routine or selective use? *J Am Coll Surg*, 1998. 186(6): p. 683-90.
50. Hosein Shokouh-Amiri, M., et al., Choice of surgical technique influences perioperative outcomes in liver transplantation. *Ann Surg*, 2000. 231(6): p. 814-23.

51. Lerut, J.P., et al., Cavocaval liver transplantation without venovenous bypass and without temporary portocaval shunting: the ideal technique for adult liver grafting? *Transpl Int*, 1997. 10(3): p. 171-9.
52. Belghiti, J., et al., [Liver transplantation without clamping the vena cava inferior]. *G Chir*, 1992. 13(10): p. 455-7.
53. Belghiti, J., et al., A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet*, 1992,175 (3): p. 270-2.
54. Cherqui, D., et al., Orthotopic liver transplantation with preservation of the caval and portal flows. Technique and results in 62 cases. *Transplantation*, 1994. 58(7): p. 793-6.
55. Furtado AJL. Sequential liver transplantation. *Proc International Workshop on Liver Transpl FAP*. Lisbon 1995.
56. Furtado, A., et al., Sequential liver transplantation. *Transplant Proc*, 1997. 29(1-2): p. 467-8.
57. Furtado A, Tomé L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana L, Perdigoto R. Sequential liver transplantation. *Transpl Proc* 1997;29:467-8.
58. Furtado, A.J., Domino liver transplantation using FAP grafts. *HUC experience-hopes and realities*. *Amyloid*, 2003. 10 Suppl 1: p. 84-7.
59. Hesse U, Troisi R, Mortier E, Decruyenaere J, Hemptinne B. Sequential orthotopic liver transplantation: domino transplantation. *Chirurg* 1997;68: 1011-3.
60. Hemming AW, Catral MS, Shari RS, Greig PD, Lilly LB, Ashby P, et al. Domino liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl Surg* 1998;4:236-8.
61. Schmidt HH-J, Nashan B, Propsting MJ, Nakazato M, Flemming P, Kubicka S, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy: domino liver transplantation. *J Hepatol* 1999;30:293-8.
62. Azoulay D, Samuel D, Castaing D, Adam R et al. Domino liver transplants for metabolic disorders; experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Col Surg* 1999;189:584-93.
63. Pena, J.R.B., E.; Martins, A.; Andrade, J.R.; Pereira, J.P., Sequential whole liver transplant resected as piggyback from FAP patients. *Liver Transpl*, 2002. 8(c): p. 24.



Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation

Estela Monteiro^{1,2,*}, António Freire¹, Eduardo Barroso¹

¹Liver Transplant Centre, Curry Cabral Hospital, Rua Beneficência, 1069-166 Lisbon, Portugal

²Department of Gastroenterology, Santa Maria University Hospital, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisbon, Portugal

1. Introduction

Familial amyloid polyneuropathy (FAP) is an autosomal dominant multisystemic fatal disorder: the Portuguese type was first observed in 1939 by Corino de Andrade, a Portuguese neurologist and his findings were later published in 1951 [1,2].

FAP is characterised by a progressive peripheral and autonomic neuropathy with neural and systemic amyloid deposits [3,4].

The disease is caused by a mutant gene in chromosome pair 18. The amyloid protein in type 1 FAP of Portuguese, Swedish and Japanese origin, is the variant transthyretin [5] in which methionine is a substitute for valine at position 30 (transthyretin-methionine 30, TTR Met 30). This type 1 FAP seems to be the most common variety. More than 90% of TTR Met 30 is produced by the liver: the rest is produced by the choroid plexus.

Amyloid fibres may be formed through different mechanisms [6]. There was evidence that amyloid fibres were related to the prealbumin transthyretin [5]. Saraiva et al. [7], demonstrated that the amyloid deposits correspond to the abnormal transthyretin. Furthermore, it was demonstrated that TTR Met 30 was present in the serum of all affected patients and that its presence is a reliable (100%) biochemical marker for the defect [8,9].

Although cases of FAP type 1 may be found all over the world, the most important clusters are in Portugal and Sweden. The original cases occurred in the area of Povoia do Varzim (North of Portugal), a small fishing village, and fishermen were probably responsible for the worldwide spread of the disease, mainly to Sweden and Japan [10].

2. Epidemiology and severity of the disease

At present in Portugal more than 600 families are under follow-up with more than 2000 symptomatic cases. Approximately 50 new cases arise every year. Symptoms appear between 20 and 35 years of age and patients usually die within 10–12 years.

The Portuguese type of the disease is particularly severe. In a few cases there is a rapid progression within 2 years with multiorgan involvement mainly peripheral nerves, kidney, heart, and upper GI tract (stomach and small intestine). This multisystemic involvement largely justified the previous denomination of disseminated amyloidosis or paramiloidosis [11].

However, the majority of cases begin with peripheral polyneuropathy: pain, sensory loss and motor disability. Frequently the polyneuropathy is shortly followed by some autonomic nervous signs.

Erectile dysfunction is one of the first disturbances. Gastrointestinal dysfunction develops, either severe constipation or diarrhoea and sometimes faecal incontinence. Difficulty in gastric emptying with nausea and vomiting are also frequent. Bladder dysfunction with either urine retention or incontinence is present in advanced stages.

Cardiovascular symptoms range from orthostatic hypotension to different arrhythmias and first and second degree atrioventricular block.

Proteinuria is frequently the expression of kidney involvement with reduction of the glomerular filtration rate and decreased creatinine clearance.

Frequently the disease is present either in the father or mother and there are also other family members affected, although the manifestation of the disease seems dependent on individual enzymatic and/or hormonal variations [10].

Although early onset cases are not uncommon in Swedish

* Corresponding author. Tel.: +351-217-97-6497; fax: +351-795-1585.
E-mail address: estelaamonteiro@hotmail.com (E. Monteiro).

patients [12], the majority of patients have a later onset after the age of 50.

The initial symptom is usually related to the peripheral neuropathy, with frequent gastrointestinal and cardiovascular symptoms and malnutrition, which have a substantial impact on morbidity and mortality [13,14].

The survival of Swedish patients is variable, but the average survival period is reported to be between 9 and 13 years with a mean of 10.8 years after onset [14,15].

3. The rationale for liver transplantation

Since more than 90% of TTR Met 30 is produced within the liver, it is expected that liver transplantation will stop disease progression and that TTR Met 30 will clear from the serum.

Two different therapeutic approaches have been used to reduce the high blood levels of TTR Met 30 in order to prevent further deposits or to reduce already existing deposits: plasmapheresis and immunoadsorption.

Both techniques [16,17] have been the subject of several reports. Plasmapheresis needs to be repeated several times a month, which is not practical and leads to impaired quality of life. Immunoadsorption has met with serious doubts concerning its efficacy, cost and predictability.

The failure of these previous therapeutic tools led Holmgren [18] to perform the first orthotopic liver transplantation for FAP patients, Portuguese type in 1990. Soon afterwards [19] it was confirmed that the replacement of a liver abnormally producing TTR Met 30 by a normal organ fulfilled the expectations of a quick and drastic decrease in the high blood levels of the abnormal protein.

4. Feed-back of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy (FAP) patients around the world

As previously stated, the first liver transplant in a FAP patient was performed in 1990 by Holmgren [18].

Since then, several other liver transplants in FAP patients have taken place all over the world, with a considerable number performed in Portugal.

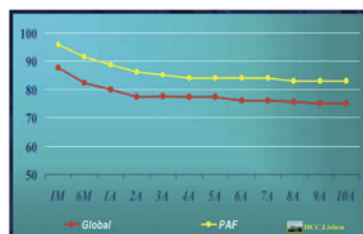


Fig. 1. Actuarial survival curve of FAP patients (at 10 years).

The number of liver transplantations for FAP patients in the three portuguese liver transplant centres totalled about 460 up to the end of 2003. Fig. 1 shows the actuarial survival curve at 10 years in our centre at Curry Cabral Hospital (102 patients transplanted).

A total of 539 patients have undergone liver transplantations world-wide for FAP, according to the FAPWTR (Familial Amyloidotic Polyneuropathy world transplant registry) report from 1990 to the end of 2000 [20].

However, the number is probably much higher, since the Portuguese centres have transplanted 315 in the last 3 years, increasing from 145 by the end of 2000 to 460 cases by the end of 2003.

In the 10 years analysed by FAPWTR, 20 different TTR mutations were reported. The TTR Val 30 Met mutation is present in 83% of cases.

At the time of transplantation the main clinical manifestation in the cases reported by FAPWTR was peripheral polyneuropathy (75%) followed by manifestations of autonomic neuropathy (24%). Only 1% had extraneurological amyloidosis, namely eye complaints, as initial manifestation [20].

It is proved that TTR-Met 30 clears from the patient's serum soon after liver transplantation. Several papers have been published after liver transplantation in FAP patients. TTR Met 30 cleared in all patients' serum [18].

The first portuguese publications concerning transplanted FAP patients [10,21] reported 12 deaths.

Interestingly all the deaths occurred in patients with a history of the disease of over 6 years.

Our findings have been confirmed by swedish researchers [22,23]. The disease duration before liver transplantation seems to have an important impact on the follow-up. Survival significantly decreased in patients with symptomatic disease for longer than 7 years.

In Japan the results of partial transplantation using living donors were consistent with these conclusions [24]. In the United States of America it also seems likely that patients with longstanding disease were among fatalities [25,26].

However, Parrilla et al. [27] found no correlation between longstanding disease and mortality.

Adams et al. [28] do not establish a statistically significant straight correlation between longstanding disease and poor outcome. Nevertheless they emphasize the fact that severely affected patients mainly with urinary incontinence and/or severe sensory-motor neuropathy should be excluded from liver transplant lists on account of the high mortality rate. The presence of cardiac involvement before liver transplantation also seems to be associated with a poorer outcome.

In Adams' series, every patient at inclusion had symptomatic autonomic dysfunction and sensory-motor neuropathy was only present in 73% of the cases.

Gastrointestinal impairment with malabsorption and malnutrition were present in almost all portuguese patients

who died. In Sweden these factors seem to have had a pronounced impact on survival after transplantation [29].

Suhr et al. [30] developed a modified body mass index (m BMI) in which BMI (weight in kilograms/height² in meters) is multiplied by serum albumin (in grams per litre). This index has proved valuable in patient selection, excluding patients with m BMI less than 600.

Cardiac problems are frequent and decreased orthostatic blood pressure with paradoxal response to catecholamines has been interpreted as autonomic polyneuropathy [31].

Also cardiac arrhythmias with atrioventricular conduction disturbances are well known complications of FAP and in some centres a pre or perioperative pacemaker insertion has been used in the majority of patients. In Portugal the majority of transplant centres place a pacemaker prior to the liver transplant.

Bladder dysfunction is frequently present in FAP patients. Urinary retention can also contribute to renal insufficiency, so intermittent catheterisation, to improve bladder emptying, should be recommended [23].

Kidney failure is also a very important problem in these patients after transplantation. Several patients have impaired renal function before transplantation and immunosuppression using calcineurin inhibitors (CycA or Tac) may aggravate kidney function. Three of the first series of patients transplanted in Portugal required subsequent kidney transplantation [10].

According to FAPWTR [20], kidney and heart comorbidities led to 17 combined liver–kidney transplantations and, in one case, to a triple transplant: liver, kidney and heart.

Of the 17 patients who underwent liver–kidney double transplant, 7 died. Two out of the 6 liver–heart transplants also died. Malnutrition was a common finding among those patients who died [20].

A recent publication [32] defends the feasibility of combined heart–liver transplantation (CHLT), which in the case of dysfunction of both organs provides good results. The authors present their 3 cases and a review of 13 cases with only 3 deaths. Cardiac instability seems to be more likely among non-TTR-Met 30 mutations.

5. Outcome of liver transplantation related to the behaviour of clinical manifestations

After liver transplantation the main problems raised were the benefit concerning both the evolution and the regression of the disease. Moreover, guidelines are needed to determine the type of patient and the exact timing for transplant.

The report of the first 40 FAP patients transplanted in Portugal was published in 1995 [21]. Polyneuropathy improved subjectively in 16 patients but only 4 were confirmed by electromyography.

Gastrointestinal symptoms and erectile dysfunction

improved at 6 and 12 months in 60 and 30% of patients, respectively. Weight gain was evident in a few patients but only after 1 year.

Seven patients died: 3 from multiple organ failure (MOF), 2 from stroke, 1 from cardiac arrest and 1 from sepsis [21].

A later publication [10] showed a superimposed 5 deaths—2 of sepsis, 1 of cardiac arrest and 2 from hepatic artery thrombosis.

The most important issue is to evaluate if there is true halt in the progression of the disease, any regression of the symptoms or the contrary, i.e. if there is either progression or new complaints.

The majority of published work agrees that liver transplantation halts the progression of the disease [10,12,21–24]. However, there are a few reports which contest this statement [33,34].

According to the FAPWTR ten-year report, [20] two thirds of the first complaints of the disease are related to peripheral neuropathy and only 1/3 start with autonomic neuropathy symptoms. The results presented sustain that liver transplant in FAP patients seems to improve sensory neuropathy in 41.6%, while motor and muscular manifestations only improve in 37.4%.

Although some authors [33] find some improvement in skin temperature of foot and hand soon after surgery, the recovery of peripheral nerve function in patients submitted to liver transplant seems to be slow and limited.

Tashimo et al. [35] developed a scoring system for FAP Met 30 that takes into account a variety of clinical symptoms of the disease. Improvement of sensory and autonomic disturbances was observed during the first year after transplantation. No improvement of motor function and visceral organ damage was seen. They conclude that liver transplantation in these patients halts the progress of the disease and several patients show minor improvements.

Adams et al. [28] noted that 2 years after transplant, the rate of myelinated axon loss in nerve biopsy specimens was markedly lower in seven transplanted patients.

Improvement of gastrointestinal manifestations was observed in about 50% of patients and malnutrition improved in 40% of the patients. With regard to cardiovascular symptoms, only 20% showed any improvement [20].

Adverse outcomes are mainly related with the presence of malnutrition, longstanding disease before liver transplantation or non-Met 30 (NMet 30) mutations [23,34].

A recent paper from the United States of America showed poor outcome in their 15 patients transplanted for FAP, with the disease even worsening.

Although only five patients were TTR Met 30 type I, both Met 30 and NMet 30 were similar with regard to neuropathy, diarrhoea and orthostatic hypotension [36]. However, this cohort included both older patients and patients with later referrals in the course of the disease. For NMet 30 mutations, increased cardiac miopathy has been reported after liver transplantation [37].

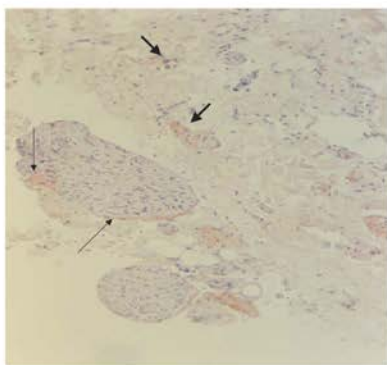


Fig. 2. Amyloid deposits in the liver of a FAP patient. The liver is morphologically normal apart these deposits in the hilum. Nerve (thin arrows); arteriolar wall (large arrows).

Also a progression of ventricular wall thickening after liver transplantation seems to take place [34].

Although Promfret et al. [38] state that liver transplantation offers the only cure for the genetic defect causing FAP, resulting in subjective and objective improvement in neurological dysfunction, they also claim that patients with pre-existing cardiovascular abnormalities progress despite transplantation: therefore, consideration for CHLT may be warranted in this subset of patients.

So, it seems reasonable that a CHLT should be considered whenever there is cardiac involvement. To establish the optimal timing for this combined surgery seems to be crucial in order to ensure a positive outcome [32].

Suhr [39] draws attention to the deposition of TTR within the eye, since TTR production by choroid plexus does not cease with the liver transplant. It is important to remember that TTR is not only synthesized by the liver but is also produced by the choroid plexus and the retina and the role of TTR synthesized by these tissues in FAP patients remains to be elucidated.

Moreover ocular manifestations are common in patients with FAP TTR Met 30 and may become a serious problem after liver transplantation [40]. Studies conducted by these authors [40] in 22 patients with FAP undergoing liver transplant showed evidence of de novo glaucoma in 3 patients, and 1 with vitreous opacity. Moreover new amyloid deposits in the pupillary margin of another 3 patients were described. The experience of these authors shows an increasing yearly occurrence of ocular complaints in FAP patients who have received a liver transplantation, and this problem is even more common among types of FAP other than TTR Met 30.

Also, their study showed that liver transplantation could not prevent posttransplantation leptomeningeal amyloid

deposition, in the same way that cardiac amyloid deposits progress even after liver transplantation [38].

Liver transplantation continues to be considered a promising therapy to prevent the deterioration of neurological complications in FAP patients, although we must be aware of the *de novo* meningeal amyloid deposits [40].

6. Impact of sequential liver transplantation (domino) on the increase of donor availability

It was the portuguese surgeon Linhares Furtado who, in 1995 [41,42] for the first time performed a sequential liver transplantation using the morphologically normal liver of a FAP patient as a donor to a patient suffering from liver

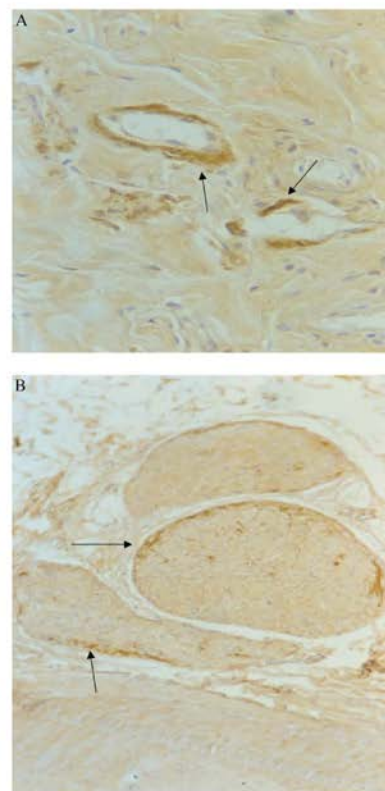


Fig. 3. (A) Amyloid (pre-albumin) vascular deposits in the hilum of a otherwise normal liver of a FAP patient. (B) Nerve deposits in the same patient.

metastasis. The FAP patient received the cadaveric liver and supplied his liver to the patient with metastasis.

Within 2 years the procedure was quickly accepted [43–46], since the FAP liver is a functionally and morphologically normal liver (Figs. 2 and 3) albeit a carrier of a defect in amyloid protein production. Since the clinical onset of the disease takes between 25 and 30 years, if the patient is more than 50 years old, and suffering from a neoplastic disease, this technique is very useful, not only shortening the waiting list time of patients with neoplastic diseases, but also increasing the graft supply, which is a considerable problem within transplant centres nowadays.

As this procedure might involve an ethical problem it is important that the domino recipient gives his informed consent and that he is aware of the theoretical possibility of developing a FAP disease 25 or 30 years later.

Nowadays, ethical committees have accepted the use of these FAP livers in patients with diseases other than tumours or metastasis. The indication has been extended to Hepatitis B and C or alcoholic patients over 50 years old [42].

In 2000, 75 dominos were performed in Portugal, France, Brazil, Sweden, Belgium and Germany [47].

In Portugal, 151 dominos were performed up to the end of December 2003. The domino graft may be implanted in the classic fashion or as a piggy back. Pena et al. [48] described a new technique for domino liver transplantation that avoids some complications of inferior vena cava anastomosis, allowing the FAP hepatectomy to be performed with inferior vena cava preservation. This technique has already been successfully followed in Brazil [49].

Several other experiments with domino liver transplants [50] have been successful. The pending problem is that the recipient of the FAP liver can develop the FAP disease. Although the recipient does not have the genetic trace, it is theoretically possible to develop the disease. However, if, this happens it is likely that the development of the disease will only become clinically apparent 25 or 30 years later.

What is known so far is that TTR Met 30 was found in the serum of the recipient soon after the transplant. However, some nerve and skin biopsies did not show any amyloid two and a half years after the transplant [47] and repeated neurological assessments showed no evidence of the neurological disease.

These patients should be carefully followed since TTR Met 30 is in the serum and produced as it was in the FAP patient.

Bittencourt et al. followed seven recipients of domino FAP livers 12 to 40 months after surgery and signs or symptoms of FAP did not occur in that period [51].

Scarce deposited TTR was found in a non-fibrillar form in skin biopsies 3 years after domino liver transplantation; fibrillar amyloid deposition was detected in sural nerve

7 years after domino liver transplantation in one case; however, no signs of neuropathy were evident [52].

7. Conclusions

From the data so far published we may say that liver transplantation for portuguese type FAP patients is an accepted treatment for the disease and the only way to halt progression of the disease until genetic therapy is available.

1. Although regression of some symptoms and signs has been described, patients should be transplanted early, in the first year of symptoms, since the majority of them remain unchanged after surgery. The earlier the transplant, the better the outcome.
2. Patients with longstanding disease (longer than 6 years) should be carefully and individually evaluated before a proposal for liver transplant is made.
3. Patients with severe malabsorption and malnutrition should not be transplanted.
4. Patients with orthostatic hypotension and cardiac arrhythmias should be fitted with a pacemaker before the liver transplantation or, even better, a combined heart-liver transplant should be proposed. This is even more consistent in a NTTR Met 30 mutation.
5. A complete screening of renal function should be carried out and a combined liver and kidney transplantation should be considered if the EDTA clearance is less than 30 ml/min/1.73 m².
6. Recent findings of amyloid production by the retina and choroid plexus with superimposed de novo glaucoma, vitreous opacity and leptomeningeal amyloid deposition, after liver transplant, must be considered and carefully evaluated.
7. Domino transplant seems to be a new and safe way to increase donor offer and so far there is no evidence of FAP de novo in the recipient.
8. The presence of TTR Met 30 in the serum of the recipients of FAP livers soon after the transplant and the finding of amyloid deposits in the sural nerve of these recipients 5 years later means that these patients should be closely followed up.

Acknowledgements

We thank Dra. Celeste Campos for providing the histopathological slides.

References

- [1] Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Acta Psych et Neurol Scand* 1951;26:251–257.

- [2] Andrade C. Note preliminaire sur une forme particuliere de neuropathie peripherique. *Rev Neurol* 1951;85:302–306.
- [3] Andrade C. Clinique de la paramyloidose du type portugais. *Acta Neuropathol (Berl)* 1963;Suppl II:3–11.
- [4] Becker PE, Antunes L, Rosario MR, Barros F. Paramyloidose der peripheren nerven in Portugal. *Z menschl vereb-ukonstitutionslehre* 1964;37:329–364.
- [5] Costa PP, Figueira AS, Bravo F. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:4499–4503.
- [6] Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The B-fibrilloses. *N Engl J Med* 1980;302:1283–1292.
- [7] Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (pre-albumin). *J Clin Invest* 1984;74:104–119.
- [8] Saraiva MJM, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Family studies of the genetic abnormality in transthyretin (pre-albumin) in Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Ann NY Acad Sci* 1984;435:86–100.
- [9] Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DS. Biochemical marker in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Family studies on the transthyretin (pre-albumin)-methionine-30 variant. *J Clin Invest* 1985;76:2171–2177.
- [10] Monteiro E, Perdigoto R, Furtado AL. Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:1375–1380.
- [11] Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408–427.
- [12] Suhr OB, Ericzon B-G, Friman S. Longterm follow-up of survival of liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy (Portuguese type). *Liver Transpl Surg* 2002;787–794.
- [13] Steen L, Ek B. Familial amyloidosis with polyneuropathy. A long-term follow-up of 21 patients with special reference to gastrointestinal symptoms. *Acta Med Scand* 1983;214:387–397.
- [14] Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med* 1994;235:479–485.
- [15] Andersson R. Familial amyloidosis with polyneuropathy: a clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand* 1976;198:1–64.
- [16] Sales Luis ML, Galvão M, Carvalho M, Sousa G, Alves MM, Serrão R. Treatment of familial amyloidotic polyneuropathy (Portuguese type) by plasma exchange. *Muscle Nerve* 1991;377–378.
- [17] Lobato L, Costa PMP, Castro R, Beirão I, Estacio A, Costa PP. In vivo immunoadsorption of transthyretin in familial amyloidotic polyneuropathy TTR-Met 30: preliminary clinical experience. *Proceedings of the 3rd International Symposium on Familial Amyloidotic Polyneuropathy and other Transthyretin Related Disorders*. Lisboa, Portugal; 1995.
- [18] Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon B-G, Eriksson S, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-Met30). *Clin Genet* 1991;40:242–246.
- [19] Holmgren G, Ericzon B-G, Groth CG, Steen L, Suhr Andersen O, Wallin BG, et al. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993;341:1113–1116.
- [20] Herlenius G, Wilezek HE, Larsson M, Ericzon B-G. Ten years of International experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004;77:64–71.
- [21] Monteiro E, Perdigoto R, Morbey A, Mota O, Ribeiro T, Freire A, et al. Portuguese national experience in familial amyloid polyneuropathy (FAP) treated by orthotopic liver transplant. *Hepatology* 1995;22:149A.
- [22] Suhr O, Holmgren G, Steen L, Wikstrom L, Norden G, Friman S, et al. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. Follow-up of the first 20 Swedish patients. *Transplantation* 1995;60:933–938.
- [23] Suhr OB, Hermelius G, Friman S, Ericzon B-G. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver Transpl* 2000;6:263–276.
- [24] Ikeda S, Takai Y, Yanagisawa N, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, et al. Partial liver transplantation from living donors in familial amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 1997;4:18–23.
- [25] Skinner M, Lewis W, Jons L, Kasirsky J, Kane K, Ju S-T, et al. Liver transplantation as a treatment for familial amyloidotic polyneuropathy. *Ann Int Med* 1994;120:133–134.
- [26] Lewis W, Skinner M, Jenkins R. Report on 24 patients with liver transplantation for FAP in the United States (abstract). *Neuromuscul Disord* 1996;6:77A.
- [27] Parilla P, Ramirez P, Bueno F, Robles R, Acosta F, Miras M, et al. Clinical improvement after liver transplantation for type I familial amyloid polyneuropathy. *Br J Surg* 1995;82:825–828.
- [28] Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, Costa P, Nakazzato M, Costa PMP, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 2000;123:1495–1504.
- [29] Suhr O, Danielsson A, Rydh A, Nyhlin N, Hietala SO, Steen L. Impact of gastrointestinal dysfunction on survival after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Dig Dis Sci* 1996;10:1909–1914.
- [30] Suhr O, Danielsson A, Holmgren G, Steen L. Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy. *J Intern Med* 1994;235:479–485.
- [31] Hagerman I, Berglund L, Ericzon B-G, Eleborg L. Total pharmacologic autonomic blockade (TAB) reveals severe autonomic imbalance of heart rate variability (HRV) in familial amyloidotic polyneuropathy (abstract). *Proc Int Workshop Liver Transpl FAP* 1999;10:22.
- [32] Grazi GL, Cescon M, Salvi F, Ercolani G, Ravaoli M, Arpesella G, et al. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic neuropathy: considerations from the hepatic point of view. *Liver Transpl* 2003;9:986–992.
- [33] Kobayashi S, Movita H, Asawa T, Takei YI, Hashimoto T, Ikegami T, et al. Peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 2003;10:17–24.
- [34] Dubrey SW, Davidoff R, Kinnar M, Bergethon P, Lewis D, Falk RH. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation* 1997;64:74–80.
- [35] Tashimo K, Ando Y, Terazaki H, Yoshimatsu S, Suhr OB, Obayashi K, et al. Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis; Follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. *J Neurol Sci* 1999;171:19–23.
- [36] Sharma P, Perri RE, Sirven JE, Zeldenrust S, Brandt DJ, Rosen CB, et al. Outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl* 2003;12:1273–1280.
- [37] Stangou AJ, Hawkins PN, Heaton ND, Rela M, Monaghan M, Nihoyannopoulos P, et al. Progressive cardiac amyloidosis following liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy: implications for amyloid fibrillogenesis. *Transplantation* 1998;66:229–233.
- [38] Pomfret EA, Lewis WD, Jenkins RL, Bergelson P, Dubrey SW, Reisinger J, et al. Effect of orthotopic liver transplantation on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation* 1998;65:918–925.
- [39] Suhr O. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients symptoms and complications. *Amyloid* 2003;10:77–83.
- [40] Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraok K, Yamashita T, et al. A different amyloid formation mechanism: de novo ocular

- leptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:345–349.
- [41] Furtado AJL. Sequential liver transplantation. Proceedings of the second International Workshop on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy. Lisbon; 1995.
- [42] Furtado A, Tomé L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R. Sequential liver transplantation. *Transpl Proc* 1997;29:467–468.
- [43] Hesse U, Troisi R, Mortier E, Decruyenaere J, de Hemptinne B. Sequential orthotopic liver transplantation: domino transplantation. *Chirurg* 1997;68:1011–1013.
- [44] Hemming AW, Catral MS, Shari RS, Greig PD, Lilly LB, Ashby P, et al. Domino liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Liver Transpl Surg* 1998;4:236–238.
- [45] Schmidt HH-J, Nashan B, Propsting MJ, Nakazato M, Flemming P, Kubicka S, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy: domino liver transplantation. *J Hepatol* 1999;30:293–298.
- [46] Azoulay D, Samuel D, Castaing D, Adam R, Adams D, Said G, et al. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg* 1999;189:584–593.
- [47] Furtado AJL. Domino liver transplantation using livers from patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Curr Opin Org Transpl* 2000;5:69–73.
- [48] Pena JR, Barroso E, Martins A, Andrade JR, Pereira JP. Sequential whole liver transplant resected as piggy-back from FAP patients (abstract). *Liver Transpl* 2002;8:C-24.
- [49] Pacheco Moreira LF, Oliveira ME, Balbi E, Cerqueira da Silva A, Miecznikowski R, de Faria LJA. A new technical options for domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:632–633.
- [50] Carrera MT, Bogue EH. Domino liver transplantation: a practical option in the face of the organ shortage. *Prog Transpl* 2003;13:151–153.
- [51] Bittencourt PL, Couto CA. No evidence of de novo amyloidosis in recipients of domino liver transplantation: 12 to 40 (mean 24) months follow-up. *Amyloid* 2002;9:194–196.
- [52] Sousa MM, Ferrão J, Fernandes R, Guimarães A, Geraldes JB, Perdigoto R, et al. Deposition and passage of transthyretine through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Laboratory Investigation* 2004;84:865–873.

II. OBJETIVOS

Os objectivos deste trabalho pretendem responder a três questões:

1. A nossa técnica cirúrgica, quer da hepatectomia total no doente com PAF, quer sobretudo da reconstrução (enxerto vascular) necessária no fígado retirado para poder ser utilizado como enxerto, por nós imaginada, concebida e realizada pela primeira vez a nível mundial, é exequível e reprodutível?
2. Os doentes com PAF foram prejudicados pelo facto de serem dadores para transplante sequencial?
3. Os doentes hepáticos crónicos com ou sem tumor maligno do fígado, que receberam um fígado PAF, foram prejudicados quer pela nossa técnica original, quer pelas características do fígado que receberam?

Em síntese, pretende-se comparar se é possível realizar o transplante sequencial com a técnica de “duplo piggyback” em vez da técnica clássica com recurso a bypass veno-venoso extracorporal no dador PAF.

Fica por analisar, porque não é motivo desta tese sendo um aspecto comum a qualquer tipo de transplante sequencial, quais são o risco e as consequências a longo prazo de se poder transmitir ao receptor hepático uma doença inexoravelmente fatal. Não sendo um objectivo desta tese, não deixa de ser um problema clínico e ético fundamental. No entanto, apenas com 10 anos de programa sequencial e com a grande maioria dos doentes a ter só 5 anos de recuo, é impossível, para já, responder a esta questão.

Com a introdução do Tafamidis^[1,2] em 2012 com a finalidade de tentar, por meios farmacológicos, parar a evolução da doença, os desafios do futuro são, ainda, mais apaixonantes. Todavia, sendo a PAF uma doença genética autossómica dominante, a única maneira de erradicar esta doença no futuro é implementar um programa de reprodução medicamente assistida para os doentes com PAF que queiram ter filhos e fazer uma selecção de embriões. Como se calcula, os problemas éticos e até religiosos, que este programa de erradicação

da doença pode trazer, são, ainda, mais polêmicos mas não menos apaixonantes.

Bibliografia

1. Bulawa, C.E., et al., Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. **109**(24): p. 9629-34.
2. Said, G., S. Grippon, and P. Kirkpatrick, Tafamidis. *Nat Rev Drug Discov*, 2012. **11**(3): p. 185-6.

III. MATERIAL E MÉTODOS GERAIS

Introdução

A base de dados que serviu de suporte a este trabalho baseia-se nos transplantes hepáticos realizados no Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação (CHBPT) do Hospital de Curry Cabral em Lisboa entre Setembro de 1992 e Novembro de 2008. É constituída por 927 transplantes hepáticos consecutivos realizados em 824 doentes, dos quais 824 são primeiros transplantes, 81 segundos transplantes, 18 terceiros transplantes e 4 quartos transplantes.

A técnica de “piggyback” foi a escolhida desde o início do programa e utilizada na maioria dos transplantes realizados (n=918, 99%), tendo sido, apenas, 9 realizados segundo a técnica clássica durante este período (1%). Na técnica de “piggyback”^[1] utilizada, realizou-se a anastomose às duas ou 3 veias supra-hepáticas tentando obter um ostium comum de cerca de 4 cm. Em nenhum caso foi utilizado bypass veno-venoso.

Embora alguns dados tivessem sido colhidos de forma prospectiva, a maioria dos dados foi obtida retrospectivamente por consulta dos processos clínicos, de acordo com parâmetros pré-seleccionados. Os dados foram inseridos numa base de suporte informático para posterior tratamento estatístico.

Dado o período de tempo a que se reporta, certos critérios de algumas variáveis foram evoluindo e modificaram-se. Deste facto dá-se o necessário conhecimento e respectiva explicação.

Doentes

Seleccção de dador cadáver

Os critérios de selecção de dadores foram de início mais restritos e têm, progressivamente, vindo a ser expandidos de forma a obter um maior número de enxertos.

As contraindicações formais para doação foram: positividade para o AgHbs, anticorpo VHC ou VIH, infecção sistémica activa e neoplasia

maligna extracraniana não curada (menos de 5 anos de recuo). A idade, só por si, não constitui, actualmente, restrição à doação.

No período de tempo a que correspondem os dados da tese não foi realizada nenhuma colheita multiorgânica em dadores de coração parado.

Desde o início do programa realizou-se apenas, um transplante de dador vivo não PAF, em Dezembro de 2005.

Desde 1998 aceitamos fígados bipartidos. No nosso centro e no período de tempo a que correspondem os dados deste trabalho foram realizados 10 transplantes com fígados bipartidos.

Os fígados de cadáver com menos de 60 anos e provas de função hepática normais são aceites sem necessidade de biopsia prévia. No momento da colheita, é muito importante o aspecto macroscópico e a palpação do fígado, que se forem considerados normais pelo cirurgião dispensam biopsia. Em caso de dúvida, é feita uma biopsia para leitura rápida. Nos fígados de dadores com mais de 60 anos, sempre que possível é feita uma biopsia antes da colheita. A micro-esteatose não é valorizada e, excluindo casos excepcionais, fígados com mais de 30% de macro-esteatose não são utilizados. Fígados de dadores com mais de 60 anos e esteatose acima dos 10% são transplantados, apenas se for possível reduzir ao mínimo o tempo de isquémia fria.

No caso dos dadores PAF, não sendo portadores de doença viral activa, a biopsia é realizada quando a avaliação macroscópica o exija.

Seleção de Receptores

Desde o início do programa, todos os doentes foram incluídos numa lista de espera activa após discussão em reunião multidisciplinar que inclui cirurgiões, hepatologista, psicólogo/psiquiatra, imunohemoterapeuta e enfermeiro do ambulatório. Sempre que possível, ou necessário, os doentes têm uma avaliação pré-anestésica prévia.

A indicação para transplante é decidida caso a caso, tendo em consideração o diagnóstico, a idade dos doentes (preferencialmente <65 anos), o estado geral e co-morbilidades associadas.

As indicações para transplante hepático estão em concordância com as que se encontram publicadas por grupos internacionais de referência^[2].

As principais modificações registadas ao longo dos 14 anos do estudo relativamente aos critérios de selecção, prendem-se com a trombose portal, considerada inicialmente uma contra-indicação absoluta, mas que, actualmente, não constitui, só por si, um factor de exclusão. Por outro lado, desde Junho de 2007 são aceites doentes co-infectados com VIH no nosso programa.

No caso de doentes com PAF, a indicação para transplante foi colocada em doentes sintomáticos, preferencialmente numa fase inicial da doença. Nenhum doente assintomático foi proposto para transplante. De Setembro de 1992 a Novembro de 2008 foram realizados no nosso Centro 267 transplantes hepáticos por PAF. Destes, em 77 doentes o fígado explantado não foi utilizado para um segundo transplante, sendo que nestes doentes a hepatectomia foi feita sem a intenção de utilizar o fígado noutra receptor. Em 190 doentes o fígado foi colhido para ser utilizado noutra receptor (transplante sequencial).

A indicação para transplante nos doentes hepáticos crónicos foi decidida por critérios clínicos (ascite ou prurido intratáveis, hemorragia digestiva alta por hipertensão portal refractária à terapêutica, episódios recorrentes de encefalopatia ou de peritonite bacteriana espontânea) e laboratoriais, complementada com os critérios MELD desde 2005^{[3][4-8]}).

A indicação para transplante por hepatocarcinoma em cirrose foi, em regra, definida de acordo com os critérios de Milão^[9,10] ou S. Francisco^[11-14], ou, ainda, após “*downstaging*”, quer por critérios volumétricos para os critérios de Milão, quer por critérios funcionais de resposta à terapêutica.^[13,15,16]

Após entrada em lista os doentes hepáticos foram reavaliados periodicamente em consulta de pré-transplante e, também, no caso dos doentes com carcinoma hepatocelular, na consulta de cirurgia hepatobiliar (a cada 3 meses com TAC com contraste endovenoso e doseamento de alfafetoproteína). Os doentes PAF têm uma consulta de pré-transplante própria onde é avaliada a evolução da sintomatologia e o estado nutricional.

Para todos os doentes foi obtido consentimento informado, de acordo com o tipo de transplante, sendo que os potenciais candidatos a receber um fígado de PAF são exaustivamente informados sobre os riscos do procedimento, quer quanto aos problemas técnicos e às potenciais complicações cirúrgicas (trata-se de uma técnica original nunca até à altura realizada) quer quanto à hipótese de lhes poder ser transmitida uma doença paramiloidótica iatrogénica a longo prazo. Caso recusem, não saem de lista, mas são informados que a competição com os doentes PAF lhes pode acarretar maior tempo de espera.

A imunossupressão foi realizada de acordo com os protocolos estabelecidos no CHBPT do Hospital Curry Cabral e conheceram ao longo dos 14 anos a que correspondem os dados deste estudo uma alteração significativa. Actualmente é efectuada com corticoides em dose decrescente desde o primeiro dia de transplante, micofenolato de mofetil, inibidores calcineurínicos (tacrolimus ou ciclosporina nos doentes diabéticos ou sirolimus em doentes transplantados por hepatocarcinoma ou que tenham disfunção renal). Em casos seleccionados é feita indução com anticorpos.

Receptores de fígado de PAF

O transplante sequencial iniciou-se no nosso centro em 2001. Foram nesta altura definidos alguns critérios que privilegiavam as indicações para doentes com mais de 60 anos e tumores fora dos critérios de Milão. Progressivamente, com a experiência adquirida fomos alargando os critérios que, actualmente, são os seguintes:

- todos os doentes, independentemente da idade, com tumores malignos primários ou secundários de origem neuroendócrina ou colo-rectal confinados ao fígado;
- doentes com mais de 50 anos com doença hepática terminal benigna;
- todos os doentes, independentemente da idade, co-infetados com VIH.

As contra-indicações, mesmo para os tumores malignos, são as mesmas que para os transplantes com fígado de dador cadáver.

Consideram-se, ainda, contra-indicações absolutas para ser receptor de um fígado sequencial certas formas de Síndrome de Budd-Chiari e alguns tumores que, embora dentro dos critérios de Milão ou São Francisco, necessitam da remoção da veia cava para se obter uma ressecção oncológica correcta (R0).

Metodologia e variáveis analisadas

Para a caracterização da população de receptores foram utilizadas variáveis demográficas, clínicas e outras variáveis de natureza mais técnica. Os dados dos dadores foram igualmente avaliados, analisando-se a idade, o género e a causa de morte.

As variáveis demográficas dos receptores analisadas foram: idade, género, etiologia da doença de base, classificação de Pugh-Child e classificação do Model of End Stage Liver Disease (MELD)^[3,7], quando aplicável. A classificação de Child-Turcotte, modificada em 1973 por Pugh^[17] foi utilizada desde o início do programa. Em 2000 foi descrita outra classificação, o score MELD^[3], que passou a ser progressivamente aplicado a partir de 2005.

Os grandes grupos de diagnóstico foram assim definidos:

- O diagnóstico de cirrose foi definido por biópsia ou por critérios imagiológicos na TAC ou RM e evidência de hipertensão portal, seja clínica, imagiológica e/ou endoscópica.
- O diagnóstico de hepatocarcinoma foi definido segundo os critérios de Barcelona.^[18]
- O diagnóstico de PAF foi confirmado pela determinação plasmática de TTR Met30. Todos os doentes apresentavam neuropatia, documentada por electromiografia. A disautonomia foi definida pela presença de diarreia, infecções urinárias de repetição, ou impotência no contexto do doente com polineuropatia amiloidótica previamente documentada.

As diferentes etiologias dos casos de cirrose hepática foram assinaladas de acordo com a descrição da consulta de pré-transplante, onde se encontravam documentadas (doença etanólica, cirrose por vírus da hepatite C, cirrose por vírus da hepatite B, cirrose autoimune, doença poliquística, doenças metabólicas e genéticas ou outras).

Relativamente a aspectos técnicos foram analisados: tempo de isquémia fria (período entre a clampagem no dador e a desclampagem portal no receptor), tipo de enxerto (cadavérico vs PAF), tipo de líquido de preservação; tempo operatório, consumo de hemoderivados, morbidade, mortalidade, dias de internamento, frequência de reintervenções e retransplantes. Os dados relativos ao consumo de hemoderivados e componentes sanguíneos foram retirados das respectivas folhas de anestesia (consumo intra-operatório) e dos processos clínicos (consumo perioperatório).

O período peri-operatório foi definido como o tempo até 7 dias após o transplante. A mortalidade operatória foi considerada até aos 90 dias de pós-transplante ou durante o primeiro internamento.

Sempre que necessário foram colhidos outros parâmetros de caracterização clínica, em particular variáveis laboratoriais: hemograma com contagem de plaquetas; provas de coagulação (tempo e taxa de protrombina, International Normalized Ratio – INR, APTT, factor V); função renal (avaliada pelos níveis séricos de ureia e creatinina); ionograma; lactato sérico; níveis séricos de aminotransferases, lactato desidrogenase, fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase; bilirrubina sérica. As técnicas de determinação laboratorial destes parâmetros são as utilizadas pelo Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Curry Cabral.

Outros parâmetros de avaliação, tais como o score Acute Physiology and Chronic Disease Evaluation II (APACHE II) ou o System for Acute Physiology Scoring II (SAPS II), foram obtidos dos processos clínicos dos doentes, sempre que necessário.

A morbidade foi caracterizada de acordo com a classificação de Clavien-Dindo^[19,20], podendo ser consultada na tabela III.1.

O defeito de preservação foi considerado segundo a classificação de Howard: AST >2000 U no primeiro dia de pós-operatório^[21] e a disfunção

de enxerto segundo os critérios de Ploegh-Marig^[22]: disfunção inicial, AST >2000 U e TP <1,5 entre o dia 2 e 7; disfunção primária (primary non-function): morte ou retransplante entre os dias 1 e 7^[23].

Tabela III.1. Classificação de Clavien das complicações perioperatórias

Grau 1.	Qualquer desvio do normal pós-operatório sem lugar a tratamento farmacológico ou intervenção cirúrgica, endoscópica ou de radiologia de intervenção. Regimes terapêuticos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos e fisioterapia. Inclui infecção da ferida operatória se drenada na enfermaria.
Grau 2.	Necessidade de tratamento farmacológico com fármacos não incluídos em 1. Transfusões e nutrição parentérica incluídas.
Grau 3a	Necessidade de tratamento cirúrgico, endoscópico ou de radiologia de intervenção sem anestesia geral.
Grau 3b	Necessidade de tratamento cirúrgico, endoscópico ou de radiologia de intervenção com anestesia geral.
Grau 4a	Complicação com perigo de vida (incluindo sistema nervoso central) com necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos com falência de um órgão (inclui diálise).
Grau 4b	Complicação com perigo de vida (incluindo sistema nervoso central) com necessidade de internamento em unidade de cuidados intensivos com falência multi-orgânica
Grau 5	Morte do doente

Os dados gerais que caracterizam a população estudada (dadores e receptores) encontram-se na tabela III.2.

Tabela III.2. Características da população global em estudo (n=824).

Parâmetro	n	% *
Sexo do dador		
Masculino	504	61,6%
Feminino	320	39,4%
Idade do dador	38,4±16,4	
Dador >50 anos	189	24%
Dador >65 anos	64	8,2%

Tabela III.2 (continuação). Características da população global em estudo (n=824).

Enxertos de dador cadáver *	736	79,3%
Enxertos de dador vivo PAF	190	20,5%
Enxertos de dador vivo não PAF	1	0,1%
Enxertos reduzidos	6	0,6%
Enxertos bipartidos	10	1,1%
Causa de morte do dador cadáver (n= 626)		
AVC	272	43,5%
TCE	317	50,6%
Anoxia	18	2,9%
Intoxicação	3	0,5%
Tumor	3	0,5%
PCR	3	0,5%
Outros	10	1,6%
Líquido de preservação		
Wisconsin	334	40,5%
Celsior	490	59,4%
Tempo de isquemia fria (minutos)	519±13	
Idade dos receptores	44±12,5	
Sexo dos receptores		
Masculino	543	65,9%
Feminino	281	34,1%
Principal indicação do receptor *		
PAF	267	32,4%
Hepatocarcinoma	158	19,2%
Cirrose etanólica	114	13,8%
Cirrose viral C	96	11,7%
Cirrose viral B	14	1,7%
Cirrose Biliar Primária	31	3,8%
Cirrose auto-imune	20	2,4%
Colangite esclerosante	11	1,3%
Hepatites fulminantes	47	5,7%
Budd-Chiari agudo	4	0,5%
Outras	62	7,5%

*O n.º de enxertos total foi de 927. **Os doentes com hepatocarcinoma e cirrose a VHC foram incluídos no grupo "hepatocarcinoma".

Utilização dos dados

De acordo com o objectivo de cada capítulo, os critérios de selecção a partir da base de dados original foram ajustados. Todos os critérios ajustados serão devidamente assinalados.

Análise estatística

Os resultados são apresentados sob a forma de frequências absolutas, percentagens, e médias±desvio padrão. A sobrevivência global foi obtida a partir da data do primeiro transplante até à data das últimas notícias ou da morte. No caso dos doentes com hepatocarcinoma, a sobrevivência livre de doença foi obtida a partir da data do primeiro transplante até à data da primeira recidiva, das últimas notícias se livre de doença ou da morte. As diferenças entre os grupos foram avaliadas com os testes do Qui-quadrado e Exacto de Fisher para as variáveis qualitativas, e T de Student para as variáveis quantitativas. As curvas de sobrevivência actuarial foram calculadas com o teste de Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas foram avaliadas com o Log Rank. Para todos os testes foi utilizado um grau de significância de 5% (SPSS versão 19.0, Chicago, Illinois).

Métodos: Técnica Cirúrgica

Dador cadavérico

Desde o início do programa foi aplicada a técnica cirúrgica para a operação de colheita multiorgânica descrita por Starzl^[24] e colaboradores, no qual a veia cava inferior é colhida com o fígado.

Colheita do fígado de dador PAF pela técnica de “piggyback” e particularidades no transplante hepático sequencial

No CHBPT do Hospital de Curry Cabral, foi desde início eleita a técnica de “piggyback” como técnica preferencial para a realização da transplantação hepática, à semelhança de muitos outros centros mundiais. Particularmente nos doentes com PAF foi, também, eleita como a técnica ideal.

A regra fundamental a seguir na hepatectomia total no doente PAF que vai ser dador é nunca esquecer que esse fígado vai poder ser utilizado noutro doente. A sua total integridade morfológica é fundamental, bem como o seu manuseamento cuidadoso, evitando gestos bruscos ou mobilizações desnecessárias que possam concorrer para pequenos períodos de isquémia quente, susceptíveis de virem a prejudicar o seu normal funcionamento no futuro. A perfusão com o soluto de preservação (Wisconsin ou Celsior) vai poder, apenas, ser realizada na banca ("back-table") e o período que decorre entre o final do explante e o começo do trabalho na banca é reduzido ao mínimo.

Ao nível do hilo tudo é feito de maneira similar ao que se faz quando o PAF não é dador. O objectivo principal é executar uma dissecação mínima (fig. 1.E e F), proximal ao fígado, para preservar a viabilidade dos tecidos. A via biliar, para além de não ser esqueletonizada, deve ser seccionada de maneira a ficar suficiente hepato-coledoco dos dois lados. Faz-se, também, nesta altura a colecistectomia.

Quando o PAF não é dador, pode-se esqueletonizar o pedículo hepático junto do órgão, de forma a deixar a veia porta e a artéria hepática do doente de PAF com o máximo de comprimento, ajustando-as depois, no implante, às necessidades do novo fígado de cadáver.

De seguida o fígado é libertado na sua totalidade segundo a técnica de "piggyback habitual" (fig. 1.B). A laqueação das veias retro-hepáticas é feita sob dupla laqueação com seda do lado do fígado ou com suturas de prolene 4/0 ou 5/0. Quando o seu diâmetro é maior do que 5 mm (fig. 1.C), são clampadas no início da operação e observada a coloração do segmento por elas drenado. Se não houver mudança de coloração serão duplamente laqueadas como as mais finas. Pelo contrário, se a clampagem originar congestão de um ou mais segmentos, é necessária a sua reimplantação na VCI do receptor.

A veia supra-hepática direita, tal como o tronco comum das veias supra hepáticas média e esquerda, são cuidadosamente referenciadas (fig.1.D).

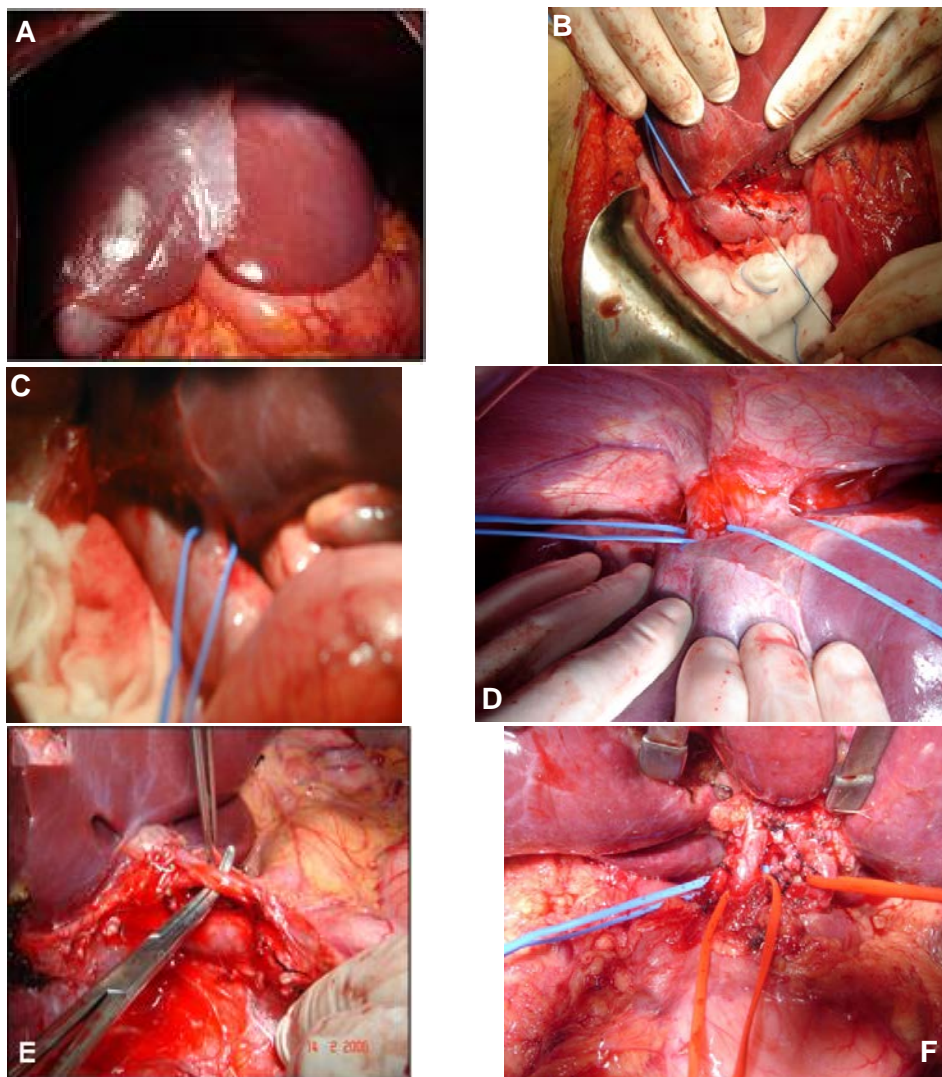


Figura 1. Aspectos técnicos da hepatectomia no dador PAF. **A)** Aspecto macroscopicamente normal do fígado PAF. **B)** Libertação do fígado pela técnica de “piggyback”. **C)** Veia hepática acessória a preservar. **D)** Referência da veia supra-hepática direita e tronco comum das veias supra hepáticas média e esquerda. **E)** e **F)** dissecação hilar mínima.

Quando as estruturas vasculo-biliares do hilo e as veias supra-hepáticas estão referenciadas e o fígado libertado dos seus meios de fixação, com o cuidado do lobo caudado estar, também, completamente liberto, secciona-se a artéria hepática e a veia porta, seguida da secção

da supra-hepática direita, estas duas últimas, actualmente, com recurso a sutura mecânica.

A escolha do nível da secção da artéria hepática, depois de uma cuidadosa inspecção das suas possíveis e tão frequentes variações anatómicas, é, sempre, feita ao nível da emergência da artéria gastroduodenal do receptor, que é levada com o fígado a implantar. No caso de haver artérias acessórias ou substituídas direita ou esquerda, estas são laqueadas o mais próximo possível da sua origem para permitir uma reconstrução na banca. A veia porta é seccionada cerca de 1 cm abaixo da bifurcação portal e a veia supra-hepática direita é seccionada junto ao fígado a explantar.

Imediatamente antes da hepatectomia total, com dois clampos aplicados no tronco comum da supra-hepática média e esquerda rasantes à veia cava, os ostia das veias são seccionados com bisturi, rasando o clampo mais proximal ao fígado (fig. 2.A).

Com este cuidado, mantém-se no doente PAF um segmento de veia cava infra-diafragmática, suficiente para a anastomose do fígado de cadáver em "piggyback".

Antes da realização da anastomose supra-hepática o "cuff" das veias supra-hepáticas esquerda e média é estendido ao "cuff" da supra-hepática direita, de forma a alargar a boca a anastomosar.

Nesta fase fica concluída a hepatectomia total no doente PAF. O fígado é transferido para a banca onde outra equipa o recebe, abre o ostio da supra-hepática direita que tinha sido encerrado com sutura mecânica e perfunde-o como habitualmente através da veia porta e da artéria hepática, fazendo as reconstruções vasculares que irão ser descritas.

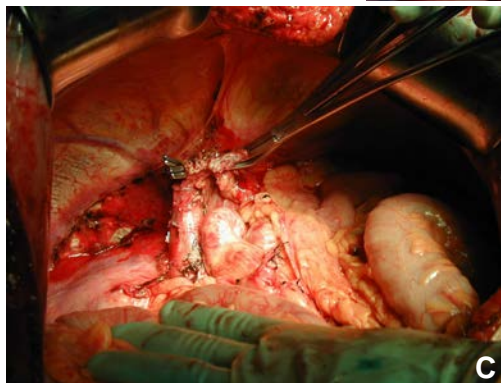
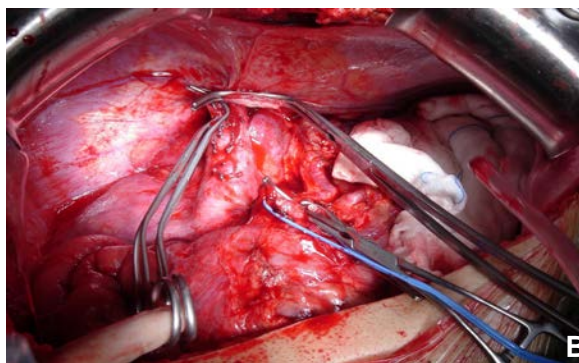
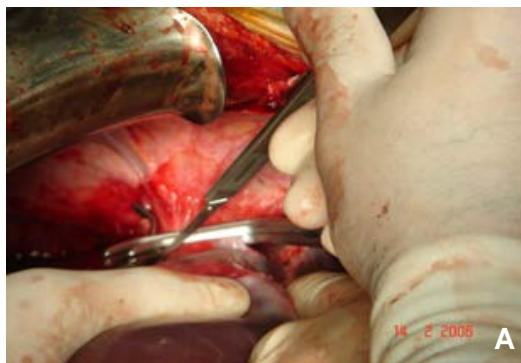


Figura 2.A) Secção das veias supra-hepáticas pela técnica de piggyback junto ao fígado explantado. **B)** Aspecto do abdómen do receptor após a hepatectomia total. **C)** Outro aspecto de uma hepatectomia total em que foram utilizados agrafadores vasculares para o encerramento da porta e veia supra-hepática direita.

Preparação na banca do fígado PAF dador colhido pela técnica de “piggyback”

A principal diferença entre o implante em “piggyback” de um fígado de cadáver e de um dador PAF colhido pela técnica de “piggyback” é o facto de existir ou não o segmento de veia cava inferior retro-hepática.

Descreve-se de seguida como no nosso centro se procede à sua implantação pela técnica de “piggyback” no receptor hepático crónico, bem como se ultrapassam os problemas criados pela não conservação da veia cava retro-hepática juntamente com o fígado.

Esta técnica de preparação do fígado por nós descrita^[25], é actualmente reproduzida noutros centros^[26-29].

No fígado a implantar, colhido no cadáver, a manutenção da veia cava não só assegura a drenagem venosa de todas as pequenas veias retro-hepáticas e as do lobo caudado, como, também, assegura a drenagem venosa das três principais veias supra-hepáticas.

As veias supra-hepáticas direita, esquerda e média drenam para a veia cava inferior supra-hepática, que é colhida no cadáver com um comprimento de mais de 2 cm, mesmo que no cadáver seja, também, colhido o coração para transplante.

No fígado de PAF colhido pela técnica de conservação da veia cava (“piggyback”) são laqueadas e seccionadas todas as pequenas veias retro-hepáticas do lobo direito e do lobo caudado (segmento I), assim como as poucas do segmento IV e os ostia das veias supra-hepáticas ficam abertos e isolados na superfície superior do fígado^[30].

De seguida descrevemos como se assegura com êxito a drenagem venosa de um fígado colhido com estas características.

De acordo com os dados obtidos nas colheitas de dador vivo de lobo direito do fígado verifica-se que o segmento direito e o segmento médio do fígado (segmentação de Takasaki)^[31], que constituem o lobo direito da nomenclatura clássica, drenam o seu sangue, sobretudo, pela veia supra-hepática direita, podendo os segmentos V e VIII utilizar, também, a supra-hepática média. As pequenas veias retro-hepáticas destes segmentos são laqueadas sem qualquer problema para a drenagem venosa. A excepção a esta regra é a existência de uma veia hepática direita acessória com mais de 5 mm (fig. 1.C., fig. 3).

À semelhança do que acontece no dador vivo de lobo direito, em que os experientes cirurgiões S.T. Fan, da Universidade de Hong-Kong^[32], e K. Tanaka^[33], da Universidade de Kyoto, entre outros, propõem que se anastomosem estas veias à veia cava do receptor, para evitar um “Budd-Chiari” segmentar que pode comprometer a

função do enxerto do lobo direito, adoptámos idêntico procedimento nos fígados colhidos em doentes PAF. (fig. 4.A, B e C).

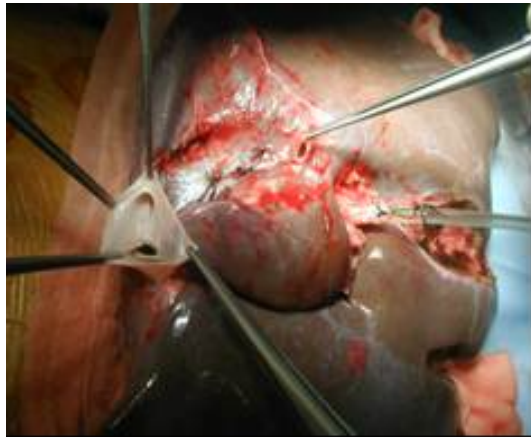
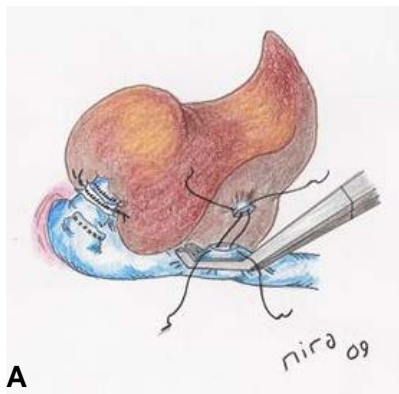


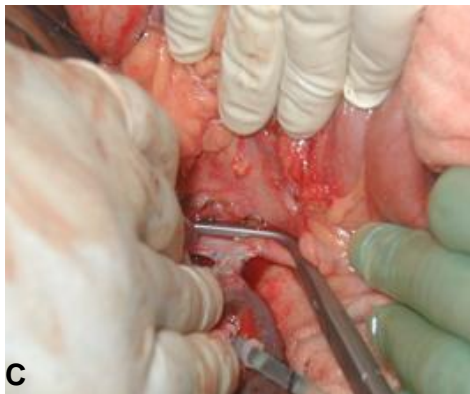
Figura 3. Veia hepática inferior acessória.



A



B



C

Figura 4. **A)** Representação esquemática de anastomose de veia hepática acessória. **B)** e **C)** Anastomose de veia hepática acessória à VCI do receptor.

A importância desta variante anatómica da drenagem do fígado pode, muitas vezes, ser subavaliada, por estiramento do órgão aquando da hepatectomia e deve ser avaliada por TAC dinâmica helicoidal no pré-operatório. Mas, mais do que a dimensão arbitrária de um certo calibre ($> 5/8$ mm) o que tem, obrigatoriamente, de ser avaliado é a verdadeira importância funcional desta pequena veia acessória na drenagem do segmento interessado. Recomenda-se que, tal como no dador vivo, perante a existência de uma veia hepática direita acessória com calibre entre 4 a 6 mm, se faça com um clipe plástico ou um Bulldog uma oclusão provisória, com visão directa sobre a coloração do fígado. Se não houver alteração da coloração do segmento que se julga implicado (geralmente o segmento VI), essa veia acessória pode laquear-se sem problemas.

Sendo um centro de grande volume de transplantação hepática em “piggyback” e também em ressecções hepáticas, existe no nosso grupo uma atenção especial a estas variações anatómicas, bem como à sua correcta avaliação. Algumas das nossas ressecções limitadas aos segmentos VII e VIII do fígado envolvendo a veia supra-hepática direita foram possíveis porque tínhamos conhecimento, pela imagiologia pré-operatória e por ecografia intra-operatória, da existência de veias hepáticas acessórias que drenavam amplamente os segmentos V e VI (fig. 5).



Figura 5. A) Ecografia intra-operatória demonstrando a existência de uma veia hepática direita acessória.

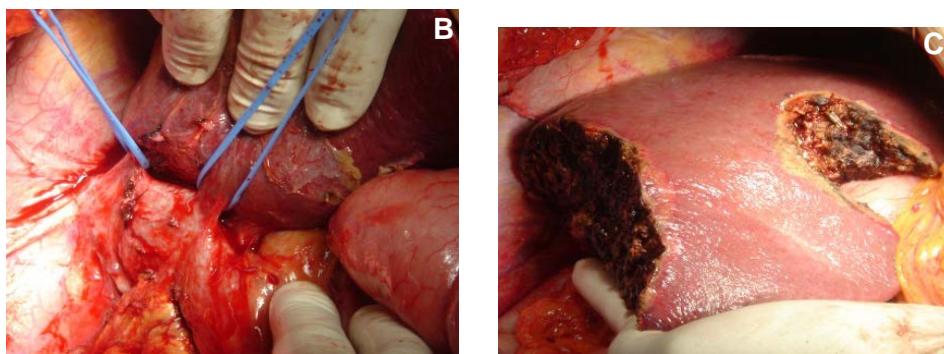


Figura 5. B) Ressecção atípica dos segmentos VII e VIII envolvendo a veia supra-hepática direita. **C)** Boa drenagem do segmento VI.

Dedicamos especial atenção à possível ocorrência de um “Budd-Chiari” segmentar de algum dos segmentos do lobo direito, que podem ser inadvertidamente afectados pela laqueação e não implantação de uma veia hepática direita acessória. Na nossa experiência, temos alguns casos de reimplantação de uma veia hepática direita acessória com mais de 5 mm, com comprovação da sua funcionalidade no pós-operatório (fig. 6).



Figura 6. Veia hepática direita acessória com boa drenagem após o implante.

Além da implantação directa da veia hepática acessória com mais de 5 mm, por vezes constrói-se uma extensão do enxerto vascular na

superfície superior do fígado, à desembocadura da mesma, com um conduto de veia ilíaca. (fig. 7. A e B).

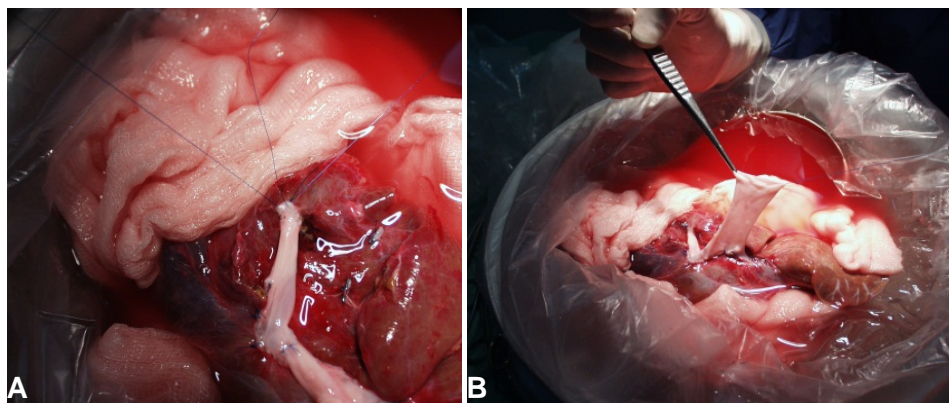


Figura 7. A) e B) Enxerto de veia ilíaca para drenagem de veia hepática acessória associado ao enxerto das veias supra-hepáticas.

Na grande maioria dos nossos casos não foi preciso fazer qualquer reimplantação que, no caso de ser feita antes da revascularização do fígado e com o auxílio de lupas, é uma anastomose fácil e rápida.

O segundo obstáculo técnico com eventual significado clínico, é a viabilidade do segmento I (lobo caudado) quando privado das suas 3 ou 4 pequenas veias hepáticas que drenam directamente para a veia cava. Em abstracto, este podia ficar completamente congestionado ou, pelo contrário, a sua continuidade anatómica com o segmento VII, através do processo caudado (ou segmento IX de Claude Couinaud), seria suficiente para assegurar uma drenagem suficiente e evitar o “Budd-Chiari” do segmento I.

Uma vez que é necessário assegurar a ligação do fígado à veia cava do receptor pela utilização desta técnica, ficamos com três orifícios separados na superfície superior do fígado (fig. 8). Nos fígados de doentes PAF explantados entre 1996 e 2001, durante o teste da estanquicidade e drenagem das veias supra-hepáticas com o conduto venoso por nós confeccionado, verificou-se que a injeção de soro com pressão pela veia porta e artéria hepática não aumentava a dimensão do lobo caudado, nem provocava uma disrupção das suas pequenas

veias hepáticas com dupla laqueação. Em última análise, quando da implantação do fígado, poderíamos sempre fazer, se necessário, a ressecção do lobo caudado.



Figura 8. Constatámos, depois da ressecção do fígado de PAF, que o principal obstáculo à sua transplantação consiste na presença dos orifícios das veias supra-hepáticas abertas e separadas na superfície superior do órgão.

O fígado de PAF dador, quando ressecado pela técnica de “piggyback”, sem veia cava, não tem a alternativa da anastomose cavo-cavo latero-lateral proposta por Belgithi^[34,35], só podendo ser implantado pela mesma técnica de “piggyback”, o que condiciona duas situações:

- o transplante hepático no receptor do fígado PAF tem que ser, obrigatoriamente, feito pela mesma técnica. Não podemos transformar a técnica de “piggyback” na técnica clássica com “bypass” veno-venoso, porque o fígado de PAF que vamos implantar obriga-nos a conservar, no dador PAF, a veia cava retro-hepática;
- a necessidade de construir um conduto venoso que permita unir os três orifícios das veias supra-hepáticas à veia cava do receptor.

A má drenagem pode ter duas causas conhecidas: não ficar assegurada uma correcta drenagem venosa do fígado ou a discrepância entre a veia cava do dador cadáver e o orifício de drenagem na cava do receptor, constituído pelos orifícios das veias supra-hepáticas média e esquerda^[36].

Assim, é importante garantir um comprimento do coto vascular do dador de, pelo menos, 1,5 / 2 cm, para garantir uma anastomose que não interfira com a drenagem das supra-hepáticas. Por outro lado, este coto vascular não deve ficar com um comprimento excessivo, para evitar torções. O conhecimento desta complicação e das suas principais causas foi fundamental para a escolha da técnica de construção do conduto venoso para a drenagem das supra-hepáticas, que, seja qual for, tem de contemplar um comprimento do coto de, pelo menos, 1,5 / 2 cm.

A primeira causa da “Síndrome de Budd-Chiari” (incorrecta drenagem venosa do fígado) deve ser evitada pela técnica aplicada no receptor (sendo portanto independente do facto do transplante ser, ou não, sequencial) e a profilaxia da segunda (discrepância entre a veia cava inferior do dador cadáver e os orifícios de drenagem na cava do receptor) deve ser tida em conta na reconstrução.

Numa primeira fase a técnica escolhida foi a de utilizar para a reconstrução um enxerto de veia cava na zona da sua bifurcação com as veias ilíacas (fig. 9.A e B) que teria que ser recolhido do mesmo cadáver que doara o fígado para o doente PAF. Começávamos por solidarizar na superfície superior do fígado os orifícios das supra-hepáticas média e esquerda que se encontravam mais próximos (fig. 9.C); ficando, apenas, com dois grandes orifícios, um deles para drenar a veia supra-hepática direita e o outro as duas restantes.

Nestes orifícios eram aplicadas as duas veias ilíacas, com o comprimento mínimo suficiente para poderem ser anastomosadas em sutura contínua de polipropileno 5/0, deixando um V invertido de dimensões mínimas. Esta necessidade prendia-se com o facto de não deixar comprimento desnecessário que favorecesse a torção do enxerto (fig. 9.C, D, E, F, G e H).

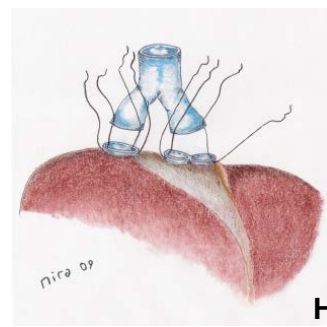
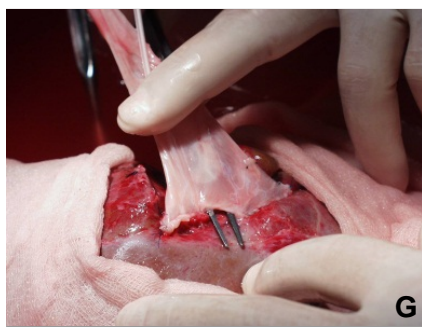
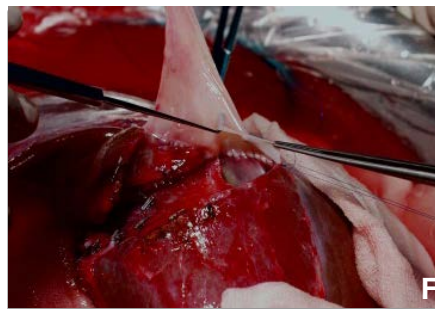
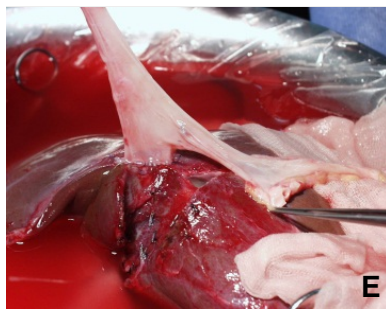
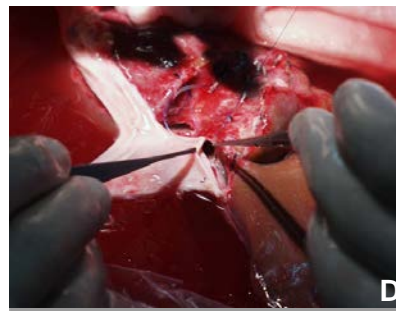
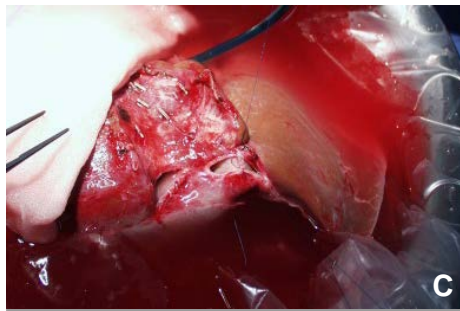
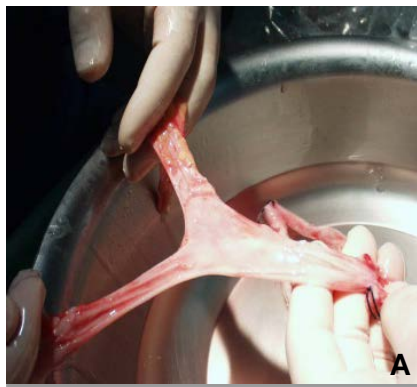


Figura 9. A) e B) Enxerto cavo-ilíaco e respectiva representação gráfica. C) Plastia dos ostia das veias supra-hepáticas média e esquerda. D), E), F), G) e H) Reconstrução com enxerto cavo-ilíaco, também, acompanhado da respectiva representação gráfica. O coto vascular deve ter o mínimo comprimento possível para permitir uma anastomose sem torção.

Os fígados de PAF são, por vezes, de tamanho inferior ao do fígado explantado no doente cirrótico e podem ter movimentos de rotação, mesmo quando bem suspensos à parede anterior do abdómen.

O comprimento da veia cava supra-hepática pode então, ser ajustado à dimensão de 1,5 a 2 cm, evitando assim uma das causas da “Síndrome de Piggyback”.

Na fig. 10 representa-se de forma gráfica o procedimento efectuado com a intenção de alargar a boca comum das supra-hepáticas esquerda e média à implantação da direita. O doente PAF dador, tal como quando não o era, vai ter uma boca anastomótica supra-hepática suficientemente larga e comprida para poder fazer uma anastomose ao fígado de cadáver que deve ter cerca de 1,5 a 2 cm de cava supra-hepática, seccionada, como habitualmente, um pouco oblíqua e da esquerda para a direita.

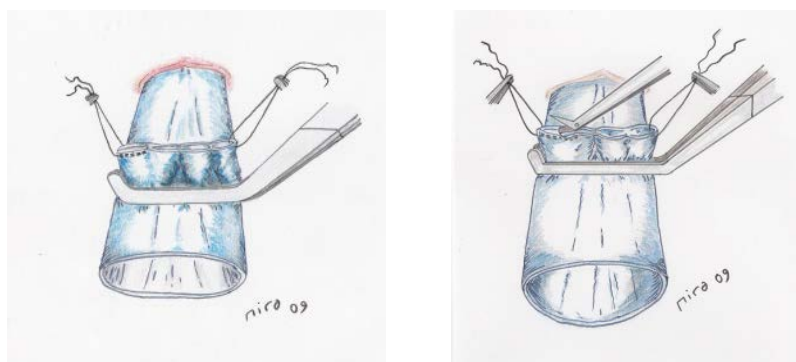


Figura 10. Representação gráfica do alargamento da boca comum das supra-hepáticas esquerda e média ao coto da veia supra-hepática direita.

Com a experiência acumulada, verificámos que, por vezes, a veia cava inferior, ao nível da bifurcação das ilíacas, era demasiadamente fina e não dava garantias de robustez para uma anastomose estanque. Apesar de duplicarmos, por sobreposição ao nível da zona da anastomose, ficávamos com a sensação de persistir alguma fragilidade. A solução encontrada passou pela escolha da zona da veia cava inferior infra-hepática ao nível da inserção da veia renal esquerda (fig. 11). A veia renal esquerda tem um comprimento suficientemente grande para,

sem comprometer um futuro transplante do rim esquerdo, poder prescindir de 1 ou 2 cm do seu comprimento. Esta técnica foi implementada a partir de 2003.

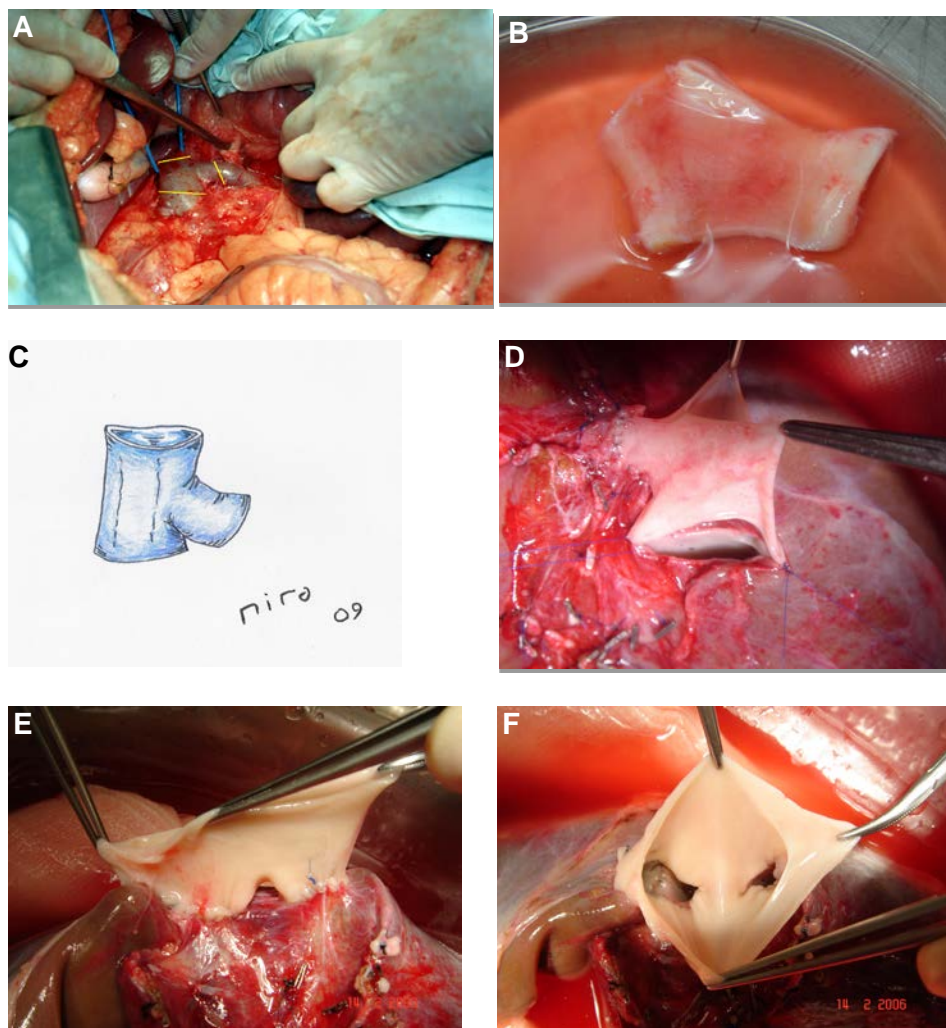


Figura 11. A) Enxerto cavo-renal no dador. **B)** e **C)** Aspecto do enxerto após a colheita e respectiva representação gráfica. **D), E), F)** Reconstrução das veias supra-hepáticas utilizando um enxerto cavo-renal.

A este nível, a veia cava inferior tem uma espessura maior, que garante uma melhor qualidade para as anastomoses. Por outro lado, no

enxerto, ficam dois orifícios de calibre diferente na zona de anastomoses aos orifícios da superfície superior do fígado, o que permite escolher em função dos calibres existentes, que raramente são idênticos.

Até ao momento da conclusão deste trabalho, esta técnica de enxerto venoso foi aplicada em cerca de 80 casos de transplante sequencial. Em poucas ocasiões, porque não tínhamos enxerto cavo/renal esquerda (a colheita tinha sido realizada por outros grupos), ou a bifurcação das ilíacas não oferecia confiança, optámos por fazer um calção com dois segmentos de veia cava inferior infra-hepática, que designámos por cavo-cavoplastia em calção (fig. 12).

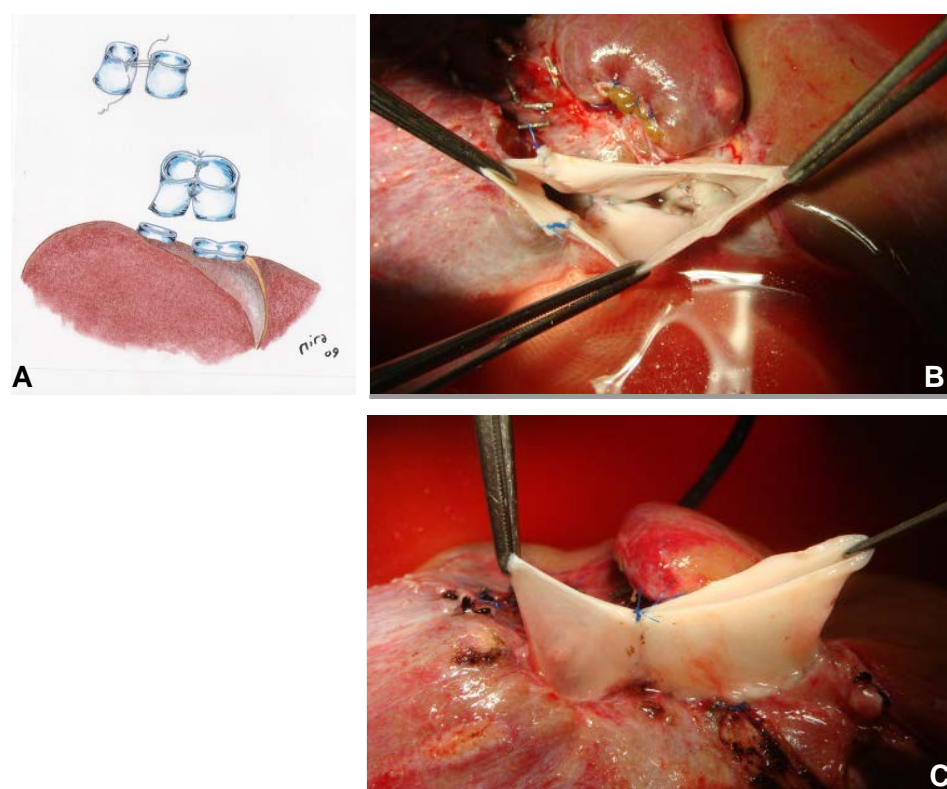


Figura 12. A) B) e C) Cavo-cavoplastia em calção. Imagens e representação gráfica.

Os vários tipos de enxertos utilizados na reconstrução das veias supra-hepáticas no conjunto de doentes analisados nesta tese encontram-se discriminados na tabela III.3.

Tabela III.3. Discriminação dos tipos de enxertos utilizados no conjunto de doentes analisados.

Tipo de enxerto	Frequência	Percentagem
Cavo-renal	77	50,6%
Cavo-ilíaco	39	25,6%
Cavo-cavoplastia em calção	27	17,7%
Artérias pulmonares	4	2,6%
Veias pulmonares	5	3,3%
Total	152	

No caso de existirem variações anatómicas arteriais, procede-se à reconstrução na banca da mesma forma que faríamos num fígado cadavérico (fig. 13.A, B, C e D).

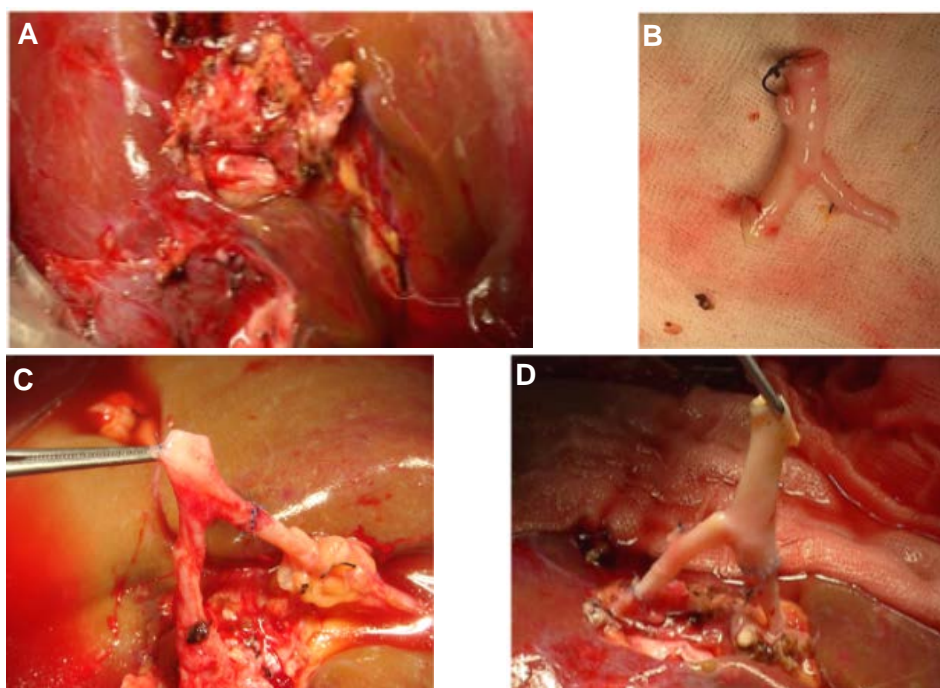


Figura 13. A) B) C) e D) Reconstrução com anastomose de artéria hepática esquerda substituída vinda da artéria gástrica esquerda, à artéria gastroduodenal (pontos separados de polipropileno 7/0 sob ampliação 2,8x).

Deste modo fica preparado o fígado de PAF para poder ser implantado, também em “piggyback”, no receptor hepático escolhido.

O receptor do fígado de PAF

Técnica cirúrgica

O transplante sequencial completa-se com a implantação do fígado do dador PAF no recipiente seleccionado.

Quando a equipa que transplanta o doente PAF está segura que o fígado pode ser utilizado como enxerto, uma segunda equipa inicia a operação no segundo receptor. Este procedimento pode ser realizado em simultâneo ou após o primeiro transplante, dependendo dos recursos humanos e logísticos disponíveis. Em receptores “marginais” por doença maligna, de fígado de PAF, no caso de ser encontrada doença extra-hepática, existe um outro receptor potencial substituto que em alternativa pode ser transplantado.

A implantação do fígado PAF obriga a uma anastomose supra-hepática término-terminal, sendo impossível a anastomose cavo-cava latero-lateral de Belghiti, como pode acontecer quando a técnica de “piggyback” é efectuada com um fígado de cadáver.

Na hepatectomia total de um fígado cirrótico pela técnica de “piggyback” não existe a alternativa de a poder transformar em técnica clássica, quando o fígado é de um dador PAF, pelo que é necessário levá-la até ao fim, conservando a veia cava do doente hepático. A técnica é semelhante às restantes hepatectomias, embora ao nível do hilo haja a preocupação de seccionar a veia porta e a artéria hepática o mais proximal possível ao fígado, para permitir a adaptação correcta aos comprimentos da via biliar, veia porta e artéria hepática do dador PAF.

A sequência das anastomoses é a mesma. Primeiro, anastomose supra-hepática com sutura contínua de prolene 4/0, (fig. 14) seguida da veia porta término-terminal, com prolene 6/0. Após a anastomose da porta (fig. 15.A e B), o fígado é reperfundido com sangue portal, acabando a fase anhepática e a congestão esplâncnica. De seguida é

feita a anastomose arterial, dependente das variações anatômicas, sendo que a mais frequente é a da artéria hepática própria do dador à artéria hepática comum ou própria do receptor (fig. 16.A e B), com prolene 6/0 ou 7/0 em sutura contínua e auxílio de lupas (2,8 a 4,5 vezes). Depois de perfundido o fígado com o sangue portal e arterial, realiza-se a anastomose biliar com sutura reabsorvível (PDS 5/0), termino-terminal, com tubo em T. A colocação do tubo em T no transplante sequencial é obrigatória, para termos, sempre, acesso à colangiografia pós-operatória ao 8.º dia e confirmar a normalidade da árvore biliar intra e extra-hepática (fig. 17.A e B).

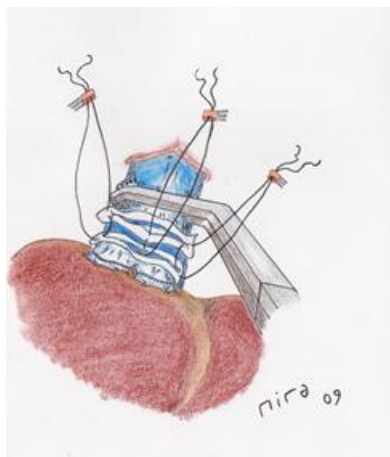


Figura 14. Representação gráfica da anastomose do enxerto venoso à VCI do receptor.

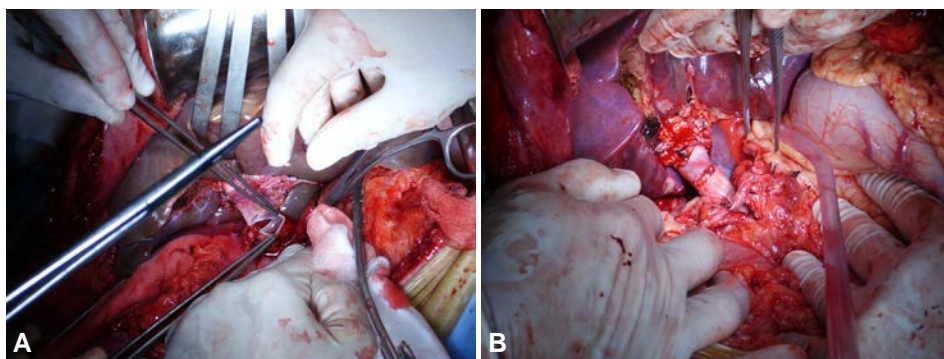
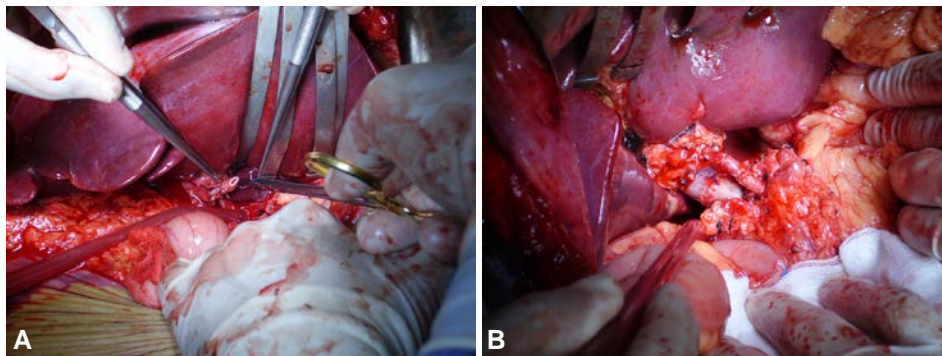
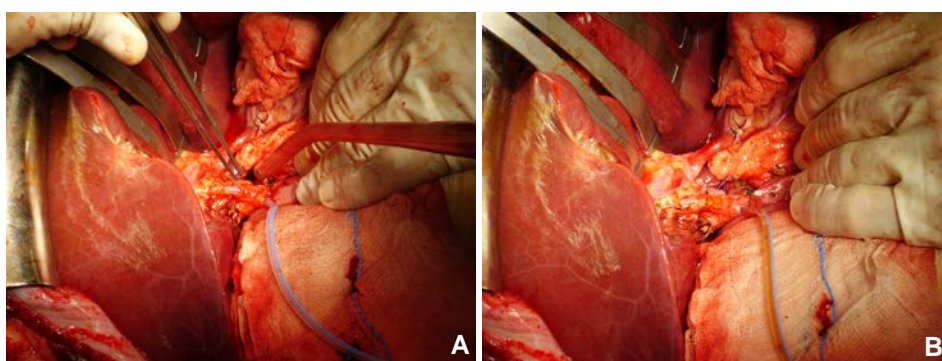


Figura 15. A) e B) Anastomose da veia porta. Início e concluída, já com o fígado reperfundido.



Figuras 16. A) B) Anastomose da artéria; início e concluída, já com o fígado reperfundido com sangue arterial.



Figuras 17. A) B) Reconstrução da via biliar e colocação do tubo em T.

A incisão de Mercedes (utilizada inicialmente) é actualmente feita em L (fig. 18) e encerrada como habitualmente deixando três drenos. O primeiro infra-diafragmático direito, o segundo por debaixo do hilo e o terceiro no espaço sub-diafragmático esquerdo supra e retro-esplénico. Presentemente, no doente PAF deixamos apenas um dreno sub-hepático.



Figura 18. Laparotomia atual

Bibliografia

1. Jones R, Hardy KJ, Fletcher DR et al. Preservation of the inferior vena cava in orthotopic liver transplantation with selective use of veno-venous bypass: the piggyback operation. *Transplant Proc* 1992; 24: 189-191.
2. Llach J, Rimola A, Arroyo V et al. [Liver transplantation: candidate selection and results of a program for adult patients]. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 41-46.
3. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871.
4. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9: S1-9.
5. Furtado-Alle L, Andrade FA, Nunes K et al. Association of variants of the -116 site of the butyrylcholinesterase BCHE gene to enzyme activity and body mass index. *Chem Biol Interact* 2008; 175: 115-118.
6. Yao FY, Roberts JP. Applying expanded criteria to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: too much too soon, or is now the time? *Liver Transpl* 2004; 10: 919-921.
7. Saab S, Wang V, Ibrahim AB et al. MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 473-476.

8. Freeman RB. Overview of the MELD/PELD system of liver allocation indications for liver transplantation in the MELD era: evidence-based patient selection. *Liver Transpl* 2004; 10: S2-3.
9. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? *Transplant Proc* 1993; 25: 1066-1067.
10. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
11. Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002; 8: 765-774.
12. Yao FY. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007; 37 Suppl 2: S267-274.
13. Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: beyond the Milan criteria. *Am J Transplant* 2008; 8: 1982-1989.
14. Yao FY, Xiao L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007; 7: 2587-2596.
15. Hanje AJ, Yao FY. Current approach to down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13: 234-240.
16. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1505-1514.
17. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
18. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
19. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-196.
20. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213.
21. Howard TK, Klintmalm GB, Cofer JB et al. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation* 1990; 49: 103-107.
22. Maring JK, Klompmaker IJ, Zwaveling JH et al. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clin Transplant* 1997; 11: 373-379.
23. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55: 807-813.

24. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW, Jr. et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 223-230.
25. Pena JR, Barroso E.; Martins, A.; Andrade, J.R.; Pereira, J.P. Sequential whole liver transplantation resected as piggyback from FAP patients Poster presentation, ILTS 2002 2002.
26. Cerqueira A, Pacheco-Moreira L, Enne M et al. Outflow reconstruction in domino liver transplantation with interposition of autologous portal vein graft. A new technical option in living donor domino liver transplant scenario. *Liver Transpl* 2006; 12: 1298-1300.
27. Lacerda CM, Miranda LE, Amorim AG et al. Reconstruction of venous outflow of domino liver graft using deceased donor iliac/cava veins. *Transplant Proc* 2008; 40: 811-813.
28. Inomata Y, Zeledon ME, Asonuma K et al. Whole-liver graft without the retrohepatic inferior vena cava for sequential (domino) living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 1629-1632.
29. Garcia JH, de Vasconcelos JB, Costa PE et al. Domino liver transplantation with double piggyback: is this the best technique? A case report. *Transplant Proc* 2006; 38: 2968-2970.
30. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649-652.
31. Takasaki K. Glissonean pedicle transection method for hepatic resection: a new concept of liver segmentation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5: 286-291.
32. Fan ST, Lo CM, Liu CL. Technical refinement in adult-to-adult living donor liver transplantation using right lobe graft. *Ann Surg* 2000; 231: 126-131.
33. Yamaoka Y, Washida M, Honda K et al. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation* 1994; 57: 1127-1130.
34. Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A et al. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 270-272.
35. Belghiti J. [Preservation of portacaval flow in liver transplantation: a technical progress originating from hepatic surgery]. *Ann Chir* 1994; 48: 989-990.
36. Aucejo F, Winans C, Henderson JM et al. Isolated right hepatic vein obstruction after piggyback liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 808-812.

IV. RESULTADOS

IV.A. Impacto do Transplante Sequencial com preservação da veia cava inferior na Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Introdução

O objectivo deste capítulo é analisar se os doentes PAF, cujos fígados são utilizados para transplante sequencial, através da técnica de “duplo piggyback”, são ou não prejudicados pelo facto de serem dadores. Trata-se de uma questão relevante para a globalidade do nosso programa de transplantação, pelo que se considerou merecer uma abordagem específica neste trabalho.

Sabe-se pelos trabalhos do grupo do Hospital de Paul Brousse, Paris^[1] que os PAFs dadores não foram prejudicados por esse facto. Na experiência descrita por estes autores, todos os transplantes sequenciais foram efectuados pela técnica clássica com recurso ao bypass veno-venoso extracorporal. Fica portanto por analisar e validar a nossa técnica do “duplo piggyback” no transplante sequencial, o que só é possível sabendo o que aconteceu, a curto e a longo prazo, com os nossos doentes.

Uma vez que a nossa técnica nos doentes PAF é semelhante, quer eles tenham, ou não, sido dadores, não será de esperar uma diferença significativa nos resultados.

Material e Métodos

Os dados foram retirados de uma base que inclui 927 transplantes hepáticos consecutivos realizados em 824 doentes entre Setembro de 1992 e Novembro de 2008 no Hospital Curry Cabral.

Os doentes foram caracterizados de acordo com o descrito na secção de material e métodos gerais. A análise estatística utilizada consistiu nos métodos já descritos na secção de material e métodos gerais.

Inicialmente, constituíram-se dois grupos de doentes com PAF que tinham sido submetidos a um transplante hepático entre 1992 e 2008: Grupo 1, inclui 192 doentes que tinham sido dadores e o Grupo 2, 82 doentes que não foram dadores.

As características desta amostra encontram-se detalhadas na tabela IV.A.1.

As únicas diferenças significativas entre os dois grupos referem-se à idade dos doentes (tendencialmente mais novos no grupo 1) e ao tempo de evolução da doença (mais prolongada no grupo 2, o que corresponde a uma fase inicial do programa onde existiu a tendência para transplantar doentes com maior tempo de evolução dos sintomas), à idade dos dadores cadáver (maior utilização de dadores com mais de 50 anos no grupo 1), causa de morte dos doentes (maior incidência de traumatismos cranio-encefálicos no grupo 2) e ao líquido de preservação (maior utilização de solução Celsior nos dadores do grupo 1).

Na análise dos resultados da sobrevivência a longo prazo (fig. 1), verificou-se que os doentes PAF dadores apresentaram uma sobrevida aos 5 anos tendencialmente maior que os PAF não dadores (87% versus 80%), embora sem atingir significado estatístico ($p = 0,202$).

Uma reflexão crítica sobre estes resultados, levou-nos a admitir que poderia existir uma distorção introduzida pelas diferenças resultantes da época em que os transplantes de um e outro grupo foram efectuados, o que se reflecte nalgumas características das duas amostras. Na realidade os transplantes do grupo I foram todos efectuados a partir de Julho de 2001, data da introdução no nosso grupo dos transplantes sequenciais, enquanto os transplantes do grupo II foram efectuados entre 1992 e 2008.

Tabela IV.A.1. Características demográficas comparativas entre doentes PAF dadores e não dadores

Parâmetro	GRUPO 1 n (%)	GRUPO 2 n (%)	p
Número de doentes	190 (71,2)	77 (28,8)	—
Sexo			
Masculino	102 (53,7)	48 (62,3)	0,197
Feminino	88 (46,3)	29 (37,7)	
Idade	35,2±0,6 (Limites 21-71)	37,9±1,1 (Limites 23-66)	0,027
Sexo do dador			
Masculino	120 (63,2)	52(67,5)	0,500
Feminino	70 (36,8)	25 (32,5)	
Idade do dador	36,6±1,5	31,9±1,7	0,054
Dador > 50 anos	38 (20,0)	7 (9,1)	0,031
Dador > 65 anos	1 (0,5)	1 (1,3)	0,507
Enxertos reduzidos	1 (0,5)		
Enxertos bipartidos	6		
Causa de morte do dador cadáver			
AVC	62 (32,6)	26 (33,7)	0,004
TCE	61 (32,1)	41 (53,2)	
Anoxia	4 (2,1)	1 (1,3)	
Intoxicação	2 (1,05)	0 (0,0)	
Tumor	1 (0,5)	1 (1,3)	
PCR	1 (0,5)	1 (1,3)	
Outros	5 (2,6)	3 (3,9)	
Indeterminada	54 (28,4)	4 (5,2)	
Líquido de preservação			
Wisconsin	31 (16,3)	67 (87)	< 0,0001
Celsior	159 (83,7)	10 (13)	
Duração da doença (anos)	2,96±0,15	4,25±0,34	0,001
Neuropatia			
Sem neuropatia	6 (3,2)	2 (2,6)	1,000
Com neuropatia	184 (96,8)	75 (97,4)	
Disautonomia			
Sem disautonomia	53 (27,9)	18 (23,4)	0,511
Com disautonomia	137 (72,1)	59 (76,6)	
<i>Clearance</i> da creatinina	110,2±2,8	106,6±5,1	0,498

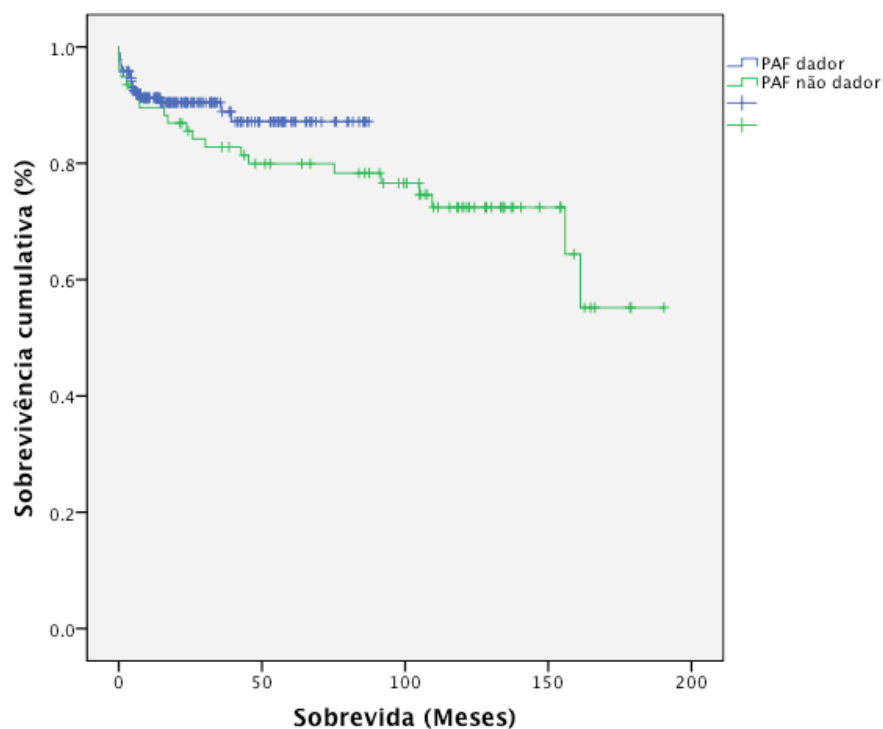


Figura 1. Curva de sobrevivência do conjunto de doentes PAF estudados, estratificados em dadores (n=190) ou não dadores (n=77). (P=0.202)

Refizemos, então, a análise comparativa para os doentes PAF dadores e não dadores que tinham sido transplantados apenas a partir de 2001.

Os dois grupos obtidos, Grupo I (190 doentes PAF dadores) e Grupo II (20 doentes PAF não dadores) tornaram-se mais homogêneos, uma vez corrigida a época da realização dos transplantes, tal como se constata na comparação das características demográficas apresentadas na tabela IV.A.2.

Na análise comparativa destes dois novos grupos, a única diferença estatisticamente significativa que encontramos foi na idade dos doentes o que se justifica pelo facto de seleccionarmos para dadores PAF doentes mais jovens.

Tabela IV.A.2. Características demográficas da comparação dos dois grupos de doentes transplantados a partir de 2001

Parâmetro	Grupo 1	Grupo 2	p
Número de doentes	190 (90,5)	20 (9,5)	–
Sexo			
Masculino	102 (53,7)	8 (40,0)	0,244
Feminino	88 (56,3)	12 (60,0)	
Idade	35,2±0,6	41,7±0,6	0,003
Sexo do dador			
Masculino	120 (63,2)	13 (65)	0,883
Feminino	70 (36,8)	7 (35)	
Idade do dador	36,6±1,5	30,8±4,2	0,199
Dador > 50 anos	38 (20,0)	2 (10,0)	0,378
Dador > 65 anos	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000
Enxertos reduzidos	1 (0,5)		
Enxertos bipartidos	6		
Causa de morte do dador cadáver			
AVC			0,482
TCE	62 (32,6)	9 (45)	
Anoxia	61 (32,1)	8 (40)	
Intoxicação	4 (2,1)	0 (0,0)	
Tumor	2 (1,05)	0 (0,0)	
PCR	1 (0,5)	1 (5)	
Outros	1 (0,5)	0 (0,0)	
Indeterminada	5 (2,6)	2 (10)	
	54 (28,4)		
Líquido de preservação			
Wisconsin	31 (16,3)	5 (25)	0,77
Celsior	159 (83,7)	15 (75)	
Duração da doença	2,96±0,15	3,29±1,0	0,195
Neuropatia			
Sem neuropatia	6 (3,2)	1 (5)	0,489
Com neuropatia	184 (96,8)	19 (95)	
Disautonomia			
Sem disautonomia	53 (27,9)	6 (30)	0,634
Com disautonomia	137 (72,1)	14 (70)	
Clearance da creatinina	110,2±2,8	92,6±5,9	0,054

Resultados a curto prazo

Conforme se pode verificar na tabela IV.A.3, a introdução do transplante sequencial não teve um efeito deletério nos resultados a curto prazo. Para os doentes PAF transplantados a partir de Julho de 2001, a morbilidade, mortalidade (Clavien 5) e taxa de retransplante foram equivalentes quer fossem ou não dadores, não se registando quaisquer outras diferenças significativas entre os dois grupos.

Tabela IV.A.3. Características do pós-operatório imediato dos doentes transplantados pós 2001.

	PAF dador (n=190)	PAF não dador (n=20)	p
Tempo cirúrgico total	311,6±5,6	324,6±15,8	0,522
Transfusão de CE	3,1±0,3	4,5±0,6	0,071
Transfusão de plasma (PFC)	16,7±0,9	21,6±1,8	0,78
Transfusão de crioprecipitado	0,4±,1	0,0±0,0	0,274
Transfusão de concentrado plaquetário	0,7±0,2	0,4±0,4	0,512
Tempo de isquemia fria (horas)	7:29:32±1:24	6:45:00±1:29	0.167
Enxertos aórticos	18 (9.5)	1 (5)	1.0
Complicações vasculares			
Sem complicações	157 (82,6)	19 (95)	
Trombose arterial	22 (11,6)	1 (5)	
Estenose arterial	4 (2,1)	0 (0,0)	
Trombose portal	0 (0,0)	0 (0,0)	
Estenose portal	2 (1,1)	0 (0,0)	
Síndrome de Budd-Chiari	1 (0,5)	0 (0,0)	
Outros	4 (2,1)	0 (0,0)	1.0
Complicações hemorrágicas			
Sem complicações	174 (91,6)	16 (80)	
Hemorragia intraop	9 (4,7)	2 (10)	
Hemorragia pós-op s/ reint	3 (1,6)	0 (0,0)	
Hemorragia pós-op c/ reint	3 (1,6)	2 (10)	
Hematoma	1 (0,5)	0 (0,0)	
Anastomose biliar com tubo de Kehr	142 (74.7)	12 (60)	1.000
Complicações Biliares			
Sem complicações	154 (81,1)	16 (80)	
Estenose	27 (14,2)	2 (10)	
Fístula	5 (2,6)	1 (5)	
Obstrução	2 (1,1)	1 (5)	
Outros	2 (1,1)	0 (0,0)	1.000

Tabela IV.A.3 (continuação). Características do pós-operatório imediato dos doentes transplantados pós 2001.

	PAF dador (n=190)	PAF não dador (n=20)	p
Classificação de Clavien			
0	30 (15,8)	1 (5)	1.000
1	54 (28,4)	5 (25)	
2	51 (26,8)	5 (25)	
3a	19 (10)	3 (15)	
3b	14 (7,4)	4 (20)	
4a	9 (4,7)	0 (0,0)	
4b	1 (0,5)	0 (0,0)	
Clavien 5 (mortalidade)	12 (6,3)	2 (10)	0,629
Reintervenção	29 (15,3)	4 (25,0)	0,528
Drenagem percutânea	7 (3,7)	0 (0,0)	1,000
CPRE	22 (11,5)	4 (20)	0,285
Dias de internamento	23,8±1,7	25,6±4,1	0,755
Dias de UCI	4,6±0,6	3,7±1,0	0,619
Retransplante precoce	21 (11,1%)	3 (15%)	0,738
Síndrome de Piggyback	1	0	

A incidência da trombose arterial foi superior no grupo de doentes PAF que foram dadores (11,6% vs 5%) mas a diferença não teve significado estatístico ($p = 1$). No entanto, surpreendeu-nos a elevada incidência de trombose da artéria hepática que motivou um artigo por nós publicado em 2009 no *Transplant International* e que entendemos justificar, pela sua importância e estreita relação com este trabalho, a sua inclusão neste estudo como adenda (Adenda 2).

A curva de sobrevivência dos doentes transplantados a partir da introdução do programa de transplante sequencial revela uma vantagem ($P=0.047$) para os doentes PAF que foram dadores (87% aos 5 anos no grupo 1 vs 71% aos 5 anos no grupo 2). (fig. 2).

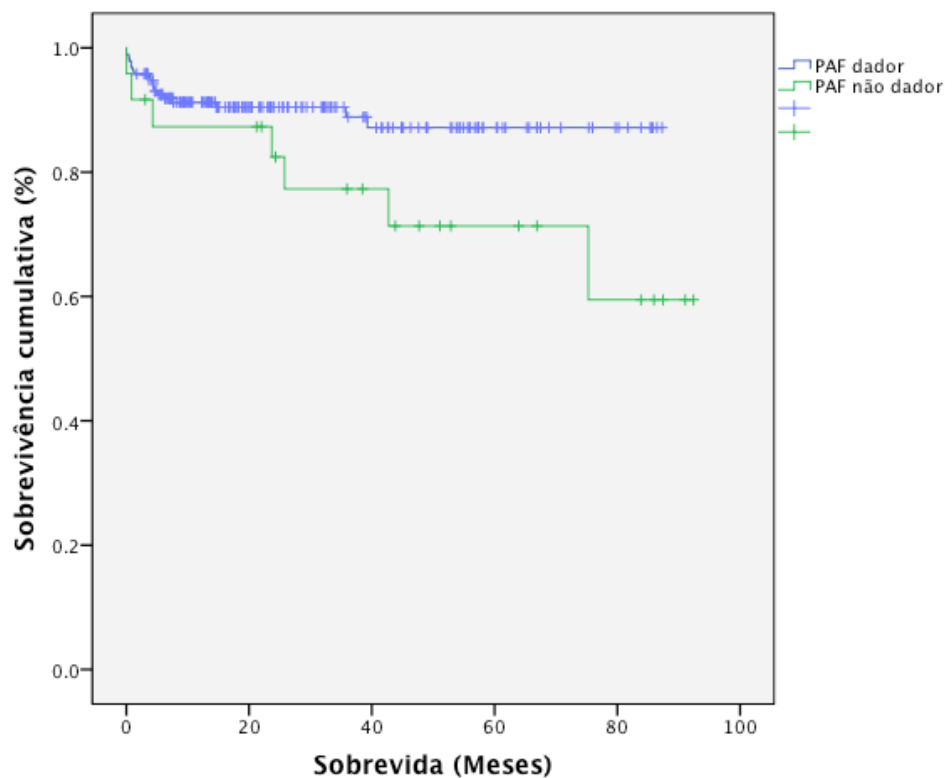


Figura 2. Sobrevida dos doentes transplantados por PAF a partir da introdução do transplante sequencial, estratificados por dadores ou não dadores.

Bibliografia

1. Azoulay D, Salloum C, Samuel D, Plante-Bordeneuve V. Operative risks of domino liver transplantation for the FAP liver donor and the FAP liver recipient. *Amyloid* 2012; 19 Suppl 1: 73-74.
2. Jones R, Hardy KJ, Fletcher DR et al. Preservation of the inferior vena cava in orthotopic liver transplantation with selective use of veno-venous bypass: the piggyback operation. *Transplant Proc* 1992; 24: 189-191.

ORIGINAL ARTICLE

High incidence of thrombotic complications early after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathyMiguel Bispo¹, Paulo Marcelino¹, António Freire², Américo Martins², Luís Mourão¹ and Eduardo Barroso²¹ Intensive-Care Unit, Curry Cabral Hospital, Lisbon, Portugal² Liver Transplant Center, Curry Cabral Hospital, Lisbon, Portugal**Keywords**

early thrombotic complications, familial amyloidotic polyneuropathy, hepatic artery thrombosis, orthotopic liver transplantation.

Correspondence

Miguel Bispo MD, Department of Gastroenterology, Egas Moniz Hospital, Rua da Junqueira 126, 1349-019, Lisbon, Portugal. Tel.: +351 919 00 2599; fax: +351 213 62 4139; e-mail: gastregas@hegasmoniz.min-saude.pt

Received: 11 May 2008

Revision requested: 10 June 2008

Accepted: 2 July 2008

doi:10.1111/j.1432-2277.2008.00737.x

Summary

Early thrombotic complications are critical causes of in-hospital morbidity after orthotopic liver transplantation (OLT), potentially culminating in graft loss. The aim of this study was to retrospectively analyse these complications, trying to identify associated independent risk factors. This retrospective analysis included 223 OLTs performed on 213 patients, in a 30-month period. Eighty-six OLTs were performed on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients. Preoperative details (primary diagnosis and Child-Turcotte-Pugh classification, when applicable), surgical features (including type of arterial reconstruction), postoperative variables and outcome were analysed. The observation period ended 30 days post-OLT, until discharge or in-hospital death. Early thrombotic complications were diagnosed in 16 cases (7.2%), affecting mainly FAP patients ($n = 12$). Hepatic artery thrombosis (HAT) was the most frequent early thrombotic event ($n = 12$): incidence in FAP patients 11.6% ($n = 10$) versus incidence in non FAP patients 1.5% ($n = 2$), $P = 0.001$. By logistic regression analysis, FAP turned out to be an independent risk factor for early thrombotic complications, and specifically for HAT. The type of arterial reconstruction and other analysed surgical and medical factors did not influence early HAT occurrence. In conclusion, FAP was identified in this study as an independent risk factor for early HAT, a new datum not yet described in the literature.

Introduction

Orthotopic liver transplantation (OLT) is a valuable treatment in several end-stage liver diseases. It is also a valid option for patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP), aiming to halt disease progression [1–3]. FAP is endemic in Portugal and is presently linked to an increase in the donor pool, in the so-called domino (sequential) liver transplantation [4,5].

Since the time the first OLT was performed in our centre in 1992, there have been marked improvements in surgical technique, anaesthetic management, immunosuppressive regimen and the medical care of these patients. However, early postoperative thrombotic complications,

particularly hepatic artery thrombosis (HAT), remain critical causes of in-hospital morbidity, potentially culminating in acute graft loss [6,7].

In our centre, several cases of early thrombotic complications seemed to occur with no apparent postsurgical anatomical or technical cause. Also, these complications appeared to affect FAP patients in particular, which looked like a paradox, as globally OLT in these patients is considered technically simpler (as their liver architecture is normal) [8]. The aim of this retrospective study was to characterize and analyse early postoperative thrombotic events in our centre, and identify independent risk factors for these complications. Special attention was given to the FAP group of patients.

Patients and methods

The study was retrospective and analysed patients submitted to OLT between January 2005 and June 2007 (30 months). There were no exclusion criteria. In this period, 223 OLTs (205 primary transplantations and 18 retransplantations) were performed on 213 patients, including 73 women and 140 men; overall mean age was 45.0 years (range, 21–69 years old).

Indications for primary OLT are listed in Table 1. One hundred and seventeen patients had liver cirrhosis, 45 with associated hepatocellular carcinoma and 72 with end-stage liver disease. Child-Turcotte-Pugh (CTP) classification was used as a severity index for patients with liver cirrhosis. These patients were distributed as follows: CTP class A, $n = 22$; CTP class B, $n = 33$; CTP class C, $n = 62$.

The FAP was a major indication for primary OLT ($n = 78$, 38.1%) and eight out of the 18 retransplantations were performed on patients with underlying FAP disease, thus making a total of 86 transplantations in FAP patients. The major indication for retransplantation was HAT ($n = 9$, 50.0%), followed by chronic graft rejection ($n = 3$, 16.7%). Domino (sequential) OLT (using grafts from FAP patients) was performed on 48 patients. There were three OLTs using reduced liver grafts (two split-liver and one living-donor transplantation).

The Liver Transplant Centre was responsible for the selection of transplant candidates and for their follow up after discharge from intensive-care unit (ICU). All the OLTs included in this study were carried out by anaesthetists and surgeons from the same single unit.

Deceased donor OLTs were performed using the piggyback technique, with preservation of the inferior vena

cava. In domino OLTs, a modified piggyback technique as originally described by Pena *et al.* [9], was used, allowing FAP hepatectomy to be performed with inferior vena cava preservation. The order of reconstruction of the structures was as follows: hepatic veins, portal vein, hepatic artery and biliary duct. For arterial reconstruction, a magnifying glass was used. Anastomosis between donor and recipient's hepatic artery (or sometimes, coeliac trunk) was usually performed, with a running suture using prolene 6/0 or 7/0, and this was taken as the standard arterial anastomosis. When anastomosis to recipient's hepatic artery or coeliac trunk was not feasible, aortic conduits, using a donor iliac artery interposition graft, were used for arterial reconstruction. Complex arterial reconstruction (such as back-table reconstruction of accessory right or left hepatic arteries, multiple anastomoses) was necessary in case of some patients.

Intraoperative blood transfusion requirements were determined by serial blood tests, including haemoglobin level and haematocrit, prothrombin time, fibrinogen level and platelet count. Packed red blood cells (RBCs) were administered to maintain haematocrit levels at 30%. Fresh-frozen plasma (FFP) was administered when haemostasis was clinically insufficient, or prothrombin time was over 20 s.

After surgery, blood testing (including haemogram, liver function indices and serum lactate level) was undertaken at ICU admission, twice a day in the first 2 days and then daily, and whenever clinically required. A post-operative protocol for ultrasound Doppler screening was not formally established in our centre. In practice, Doppler ultrasonography of the liver was routinely performed once a day, every 24 h during the first two postoperative days and for the majority of patients also during the third postoperative day. Subsequently, Doppler ultrasonography was performed whenever vascular complications were suspected, depending on clinical and laboratorial findings. Urgent surgical revascularization was attempted in highly suspected cases of HAT, based on Doppler ultrasonography findings and clinical setting. When Doppler ultrasonography findings were equivocal, abdominal CT scan, angiography, or both were performed.

Low-molecular-weight heparin (LMWH) therapy was routinely used for early thrombotic event prophylaxis. This was started as soon as a normalization trend of coagulation tests (including factor V) was registered, in the absence of clinical signs of haemorrhagic diathesis. A thrombotic event was defined as thrombosis involving the hepatic artery, portal vein, hepatic veins or inferior vena cava, confirmed by angiography or surgery. Early HAT was defined as the occurrence of thrombosis within the

Table 1. Indications for primary OLT ($n = 205$).

	Indication	No. (%) of procedures
Metabolic disease	Familial amyloidotic polyneuropathy	78 (38.1)
Malignancy	Hepatocellular carcinoma	45 (21.9)
	Other	4
End-stage liver disease	Alcoholic liver disease	24 (11.7)
	Chronic hepatitis C	23 (11.2)
	Cholestatic liver disease	6
	Chronic hepatitis B	5
	Autoimmune hepatitis	5
	Cryptogenic cirrhosis	5
	Other	4
Acute liver failure	Acute viral hepatitis	2
	Acute toxic hepatitis	1
Other		3

first 30 days after OLT [10]. The observation period ended 30 days post-OLT, until discharge or in-hospital death.

The following perioperative variables were analysed: preoperative details (primary diagnosis and CTP classification, when applicable); surgical or intraoperative details (retransplantations, domino procedures, reduced liver grafts, type of arterial reconstruction, operative time, and RBCs and FFP units transfused); postoperative details and outcome (severity scores APACHE II and SAPS II on ICU admission, laboratory data, ICU stay, mechanical ventilation time, dialysis requirement and mortality). Analysed laboratory data included: haematocrit, haemoglobin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and serum lactate levels. For haematocrit and haemoglobin, levels at ICU admission (early postoperative) were analysed. For ALT, AST and serum lactate, levels at ICU admission and maximum values with respective time after surgery were considered. Data were also assessed on urgent surgical re-intervention, day of prophylactic anticoagulation therapy introduction and Doppler ultrasonography findings suggestive of thrombotic events.

Data are expressed as average and standard deviation. For comparative analysis, parametric (Student *t*-test, for numeric variables) and nonparametric tests (Chi-squared and Mann-Whitney tests, for categorical variables and whenever normality could not be found) were used. Comparison between variables with a small sample size ($n < 10$) was not considered. To establish dependence between variables, logistic regression analysis was performed (backward LR) and a goodness-of-fit test (Hosmer-Lemeshow) was used to assess the fit of the logistic regression model. The dependent variables considered were postoperative early thrombotic events and early HAT. A *P*-value < 0.05 was considered statistically significant. The statistical program used was SPSS for Windows, version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Early thrombotic events were diagnosed in 16 cases (incidence 7.2%), affecting mainly FAP patients: incidence in FAP patients 14.0% ($n = 12$) versus incidence in non-FAP patients 2.9% ($n = 4$), $P = 0.002$.

Hepatic artery thrombosis was the most frequent early thrombotic event ($n = 12$, 5.4%): incidence in FAP patients 11.6% ($n = 10$) versus incidence in non-FAP patients 1.5% ($n = 2$), $P = 0.001$. Portal vein thrombosis (three cases, two in FAP patients) and thrombosis of suprahepatic vena cava (one case in non-FAP patient) represented the remaining cases of early thrombotic events.

Early HAT

As referred to previously, early HAT incidence was 5.4% ($n = 12$) and it was significantly higher in FAP patients (11.6%). Early HAT showed peak incidence on the second day post-OLT (there were three cases on day 1, five cases on day 2, two cases on day 3 and only two cases after day 4). The majority of patients ($n = 8$) were not under prophylactic LMWH therapy at the time of HAT diagnosis.

Early HAT presented with no clinical signs or symptoms (identified in routine Doppler ultrasonography) in seven cases. Elevation of serum transaminases following initial decreasing trend was registered in nine cases. Three patients with early HAT did not show any clinical or laboratory changes. Routine Doppler ultrasonography showed high sensitivity (91.7%, 1 false-negative in 12 cases) and specificity (78.6%, three false-positives in 14 suspected cases) for early HAT diagnosis.

Urgent retransplantation because of acute allograft dysfunction was necessary in four patients with early HAT. Two of these patients ultimately died because of early HAT. Eight patients underwent revascularization surgery, with successful outcomes.

In 168 OLTs (75.3%), the standard method for arterial reconstruction was used. In eight of these OLTs (4.8%), early HAT occurred. Early HAT incidence was similar when a donor's hepatic artery or donor's coeliac trunk was used in arterial anastomosis: 4.6% (7/153 cases) versus 6.7% (1/15 cases), respectively ($P = 0.719$). Aortic conduits were used in 32 OLTs (14.3%), 12 of which in retransplantations. When an aortic conduit was used for arterial reconstruction, early HAT incidence was 9.4% ($n = 3$). Compared with early HAT incidence using standard arterial anastomosis (4.8%), a significant difference could not be found ($P = 0.297$). Complex arterial reconstruction was performed on 23 OLTs, in which one episode of early HAT was observed (4.4%).

A comparison of preoperative and intraoperative details between patients with and without early HAT is presented in Table 2a. It can be observed that there was no significant difference in the type of arterial reconstruction, or in intraoperative RBCs or FFP transfusions between both the groups. Remarkably, all three OLTs using reduced liver grafts were complicated by early HAT (all cases in FAP recipients). In Table 2b, a comparison of postoperative details and early outcome between patients with and without early HAT is presented. Notably, early postoperative haematocrit and haemoglobin levels were similar between patients with and without early HAT.

Analyzing the whole sample by logistic regression, primary diagnosis of FAP was the only independent factor

Parameter	Group with early HAT (n = 12)	Group without early HAT (n = 211)	P
(a)			
Age (years)	36.8 (±8.9)	45.8 (±12.3)	0.013
FAP patients	83.3% (n = 10)	36.0% (n = 76)	0.001
Cirrhosis CTP class A	8.3% (n = 1)	10.0% (n = 21)	NS
Cirrhosis CTP class B	0.0% (n = 0)	15.6% (n = 33)	NS
Cirrhosis CTP class C	8.3% (n = 1)	28.9% (n = 61)	NS
Re-transplanted patients	8.3% (n = 1)	8.1% (n = 17)	NS
Operative time (h)	5.9 (±1.2)	6.7 (±1.3)	NS
Reduced liver-grafts	25.0% (n = 3)	0.0% (n = 0)	NC
Standard arterial anastomosis	66.7% (n = 8)	75.8% (n = 160)	NS
Aortic conduits in arterial reconstruction	25.0% (n = 3)	13.7% (n = 29)	NS
Complex arterial reconstruction	8.3% (n = 1)	10.4% (n = 22)	NS
RBCs transfused in the operating room (U)	6.0 (±6.0)	7.0 (±6.3)	NS
FFP transfused in the operating room (U)	20.4 (±11.6)	24.3 (±14.5)	NS
(b)			
APACHE II (ICU admission)	9.2 (±4.2)	11.8 (±7.2)	NS
SAPS II (ICU admission)	20.9 (±13.9)	27.3 (±17.1)	NS
Haemoglobin (ICU admission) (g/dl)	10.5 (±1.1)	10.7 (±1.8)	NS
Haematocrit (ICU admission) (%)	31.2 (±3.7)	31.6 (±5.5)	NS
Serum lactate (ICU admission) (mmol/l)	7.6 (±3.2)	6.8 (±3.9)	NS
AST (peak value) (U/l)	4310 (±3820)	1525 (±1874)	<0.001
ALT (peak value) (U/l)	4178 (±4738)	1075 (±1075)	<0.001
ICU stay (days)	13.4 (±20.2)	5.1 (±7.0)	0.001
Mechanical ventilation (days)	7.9 (±21.1)	1.3 (±6.0)	0.003
Dialysis requirement	25.0% (n = 3)	8.1% (n = 17)	0.046
Mortality	16.7% (n = 2)	3.3% (n = 7)	NC
ICU readmissions	50.0% (n = 6)	10.0% (n = 21)	<0.001

FAP, familial amyloidotic polyneuropathy; CTP, Child-Turcotte-Pugh; RBCs, packed red blood cells; FFP, fresh-frozen plasma; NS, not significant; NC, not considered; ICU, intensive-care unit; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

Table 2. (a) Preoperative and intra-operative data and (b) postoperative data and early outcome in patients with and without early HAT.

associated to early HAT ($P = 0.006$, 95.0% CI 0.024–0.527). The result of the Hosmer-Lemeshow test P value for this logistic regression analysis was 0.765.

Other early thrombotic events

Portal vein thrombosis occurred in three cases (incidence 1.4%): one case of main portal vein thrombosis in a FAP patient, following retransplantation; and two cases of right portal vein partial thrombosis, in a FAP patient and in a cirrhotic patient. Urgent surgical re-intervention with thrombectomy was performed in the main portal vein thrombosis. Nevertheless, the patient ultimately died because of septic shock in postoperative period. A conservative approach was chosen for the two asymptomatic patients with partial right portal vein thrombosis, with a favourable outcome.

Thrombosis of suprahepatic vena cava occurred in one patient (incidence 0.5%) and resulted from recurrence of Budd-Chiari syndrome. Doppler ultrasonography and

angio-CT diagnosed inferior vena cava thrombosis and urgent retransplantation was successful.

Considering all early thrombotic events (16 cases), by logistic regression, primary diagnosis of FAP remained the only independent predicting factor identified ($P = 0.008$, 95.0% CI 0.046–0.627). The result of the Hosmer-Lemeshow test P -value for this logistic regression analysis was 0.786.

FAP group analysis

In Table 3, the main differences between FAP and non-FAP groups of patients are presented. It can be observed that FAP patients were younger, had shorter operative times, less RBCs and FFP units consumed during surgery, and lower severity scores (APACHE II and SAPS II) on ICU admission. Remarkably, early postoperative haematocrit and haemoglobin levels were similar in both groups. It can also be noticed that aortic conduits were more frequently used in FAP patients (23.3%, $n = 20$). However,

Table 3. Comparative analysis between FAP and non FAP groups of patients.

Parameter	FAP group (n = 86)	Non-FAP group (n = 137)	P
Age (years)	35.6 (±7.9)	51.4 (±10.6)	<0.001
Operative time (h)	6.2 (±1.2)	7.0 (±1.3)	<0.001
RBCs transfused in the operating room (U)	4.5 (±4.7)	8.6 (±6.7)	<0.001
FFP transfused in the operating room (U)	19.7 (±11.9)	26.7 (±15.1)	<0.001
Aortic conduits in arterial reconstruction	23.3% (n = 20)	8.8% (n = 12)	0.003
Complex arterial reconstruction	12.8% (n = 11)	8.7% (n = 12)	NS
APACHE II (ICU admission)	9.1 (±6.7)	13.3 (±6.8)	<0.001
SAPS II (ICU admission)	20.1 (±16.8)	31.3 (±15.6)	<0.001
Haemoglobin (ICU admission) (g/dl)	10.8 (±1.8)	10.5 (±1.7)	NS
Haematocrit (ICU admission) (%)	31.9 (±5.7)	31.3 (±5.3)	NS
Early thrombotic events	14.0% (n = 12)	2.9% (n = 4)	0.002
Early HAT	11.6% (n = 10)	1.5% (n = 2)	0.001

RBCs, packed red blood cells; FFP, fresh-frozen plasma; ICU, intensive-care unit; HAT, hepatic artery thrombosis; NS, not significant.

the majority ($n = 17$) of FAP patients with aortic conduits did not have a thrombotic complication (there were only three cases of aortic conduit thrombosis). Actually, most of early HAT in FAP patients ($n = 6$) occurred after standard arterial anastomosis. Within the FAP group, there was not any significant difference in intraoperative RBCs and FFP transfusions and also in early postoperative haematocrit and haemoglobin levels between patients with and without HAT. By multivariate analysis within FAP patients, none of the factors analysed was independently associated to early thrombotic events (or, specifically, to early HAT).

Remarkably, it became evident that the incidence of early HAT in FAP patients was nearly constant during the study period, with roughly 12% of FAP patients affected each year (3/26 in 2005, 4/35 in 2006 and 3/25 in the first semester of 2007). A significant difference in blood components administration stood out when comparing the first 12 months (2005) with the next 18 months (2006 and the first semester of 2007). The trend was to administer less intraoperative RBCs and FFP units: RBCs units, 9.9 (±7.1) vs. 6.2 (±5.6), $P < 0.001$; FFP units, 32.8 (±17.2) vs. 21.0 (±10.3), $P < 0.001$. There was also a trend to an earlier introduction of prophylactic LMWH therapy: postoperative day of first administration of prophylactic LMWH, 3.6 (±3.9) vs. 2.5 (±2.0), $P = 0.042$. Particularly within the FAP group, these changes in intraoperative blood transfusions and also in prophylactic LMWH introduction along the study period also achieved statistical significance.

Discussion

In this retrospective study, the most important finding was the outstanding incidence of early thrombotic events, particularly HAT, in the FAP population. Portugal repre-

sents a major cluster of FAP type 1 (which is particularly severe), first described by Corino de Andrade [1,11], and the majority of published work agrees that liver transplantation halts disease progression [1–3]. Thus, the number of FAP transplanted patients in all three Portuguese liver transplant centres has progressively expanded [1,12].

In this study, the incidence of early HAT in FAP patients was 7.7-fold higher, compared to non-FAP patients. In multivariate analysis, diagnosis of FAP was independently associated to an increased risk of early HAT. This association between FAP and early HAT after OLT is a new datum, not yet described in the literature. Furthermore, this happens even though liver architectural structure and biochemical functions are apparently normal in these patients, except for mutant transthyretin synthesis [8,13]. An association between early HAT and other preoperative variables, such as preoperative severity index (represented by CTP classification), could not be found.

In the literature, HAT is the most common early thrombotic event following OLT, often culminating in acute graft loss [6,7]. The incidence of early HAT in this study was 5.4%, a higher value when compared with other series evaluating adult patients. Stange *et al.* [7], described an incidence of 1.2% in a series of 1192 OLTs, and Silva *et al.* [14], an incidence of 1.8% in a series of 1257 OLTs. In this study, in patients without FAP, early HAT incidence was 1.5%, similar to the referred series. Therefore, the underlying cause of the higher incidence of early HAT was the significant number of FAP patients in our sample (early HAT incidence in the FAP-group, 11.6%).

Generally, OLT in FAP patients is technically simpler, as their liver structure and anatomic features are normal [8,13]. This resulted in shorter operative time and fewer

3. Suhr OB, Hernelius G, Friman S, Ericzon B-G. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver Transpl* 2000; **6**: 263.
4. Schmidt HH-J, Nashan B, Propsting MJ, et al. Familial amyloidotic polyneuropathy: domino liver transplantation. *J Hepatol* 1999; **30**: 293.
5. Nunes F, Valente M, Pereira R, Amil M. Domino liver transplant: influence on the number of donors and transplant coordination. *Transplant Proc* 2004; **36**: 916.
6. Mueller AR, Platz KP, Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; **18**: 881.
7. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmuller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; **9**: 612.
8. Lewis WD. Liver transplant and familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl* 2002; **8**: 1085.
9. Pena JR, Barroso E, Martins A, Andrade JR, Pereira JP. Sequential whole liver transplant resected as piggy-back from FAP patients (abstract). *Liver Transpl* 2002; **8**: C.
10. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. *Liver Transpl* 2001; **7**: 75.
11. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. *Acta Psych Neurol Scand* 1951; **26**: 251.
12. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplantation* 2004; **77**: 64.
13. Ericzon BG, Larsson M, Herlenius G, Wilczek HE. Report from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR) and the Domino Liver Transplant Registry (DLTR). *Amyloid* 2003; **10**(Suppl 1): 67.
14. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl* 2006; **12**: 146.
15. Settmacher U, Stange B, Haase R, et al. Arterial complications after liver transplantation. *Transpl Int* 2000; **13**: 372.
16. Del Gaudio M, Grazi GL, Ercolani G, et al. Outcome of hepatic artery reconstruction in liver transplantation with an iliac arterial interposition graft. *Clin Transplant* 2005; **19**: 399.
17. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, et al. Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors. *Arch Surg* 2004; **139**: 1069.
18. Malagó M, Testa G, Frilling A, et al. Right living donor liver transplantation: an option for adult patients: single institution experience with 74 patients. *Ann Surg* 2003; **238**: 853.
19. Goss JA, Yersiz H, Shackleton CR, et al. In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation. *Transplantation* 1997; **64**: 871.
20. Mas VR, Fisher RA, Maluf DG, Wilkinson DS, Garrett CT, Ferreira-Gonzalez A. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation and genetic factors: prothrombin G20210A polymorphism. *Transplantation* 2003; **76**: 247.
21. Uzochukwu LN, Bluth EI, Smetherman DH, et al. Early postoperative hepatic sonography as a predictor of vascular and biliary complications in adult orthotopic liver transplant patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; **185**: 1558.
22. Maceneaney PM, Malone DE, Skehan SJ, et al. The role of hepatic arterial Doppler ultrasound after liver transplantation: an 'audit cycle' evaluation. *Clin Radiol* 2000; **55**: 517.
23. Kok T, Slooff MJ, Thijn CJ, et al. Routine Doppler ultrasound for the detection of clinically unsuspected vascular complications in the early postoperative phase after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1998; **11**: 272.
24. Nishida S, Kato T, Levi D, et al. Effect of protocol Doppler ultrasonography and urgent revascularization on early hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation. *Arch Surg* 2002; **137**: 1279.
25. Koff RS. Postoperative care: immediate. In: Maddrey WC, Sorrell MF, eds. *Transplantation of the Liver*, Vol. 19. New York, NY: Appleton Lange, 1995: 180-188.

IV.B. Resultados a curto prazo nos receptores de fígado de PAF: Análise comparativa de resultados no pós-operatório imediato entre receptores de fígado de cadáver e fígado PAF com cirrose hepática

Introdução

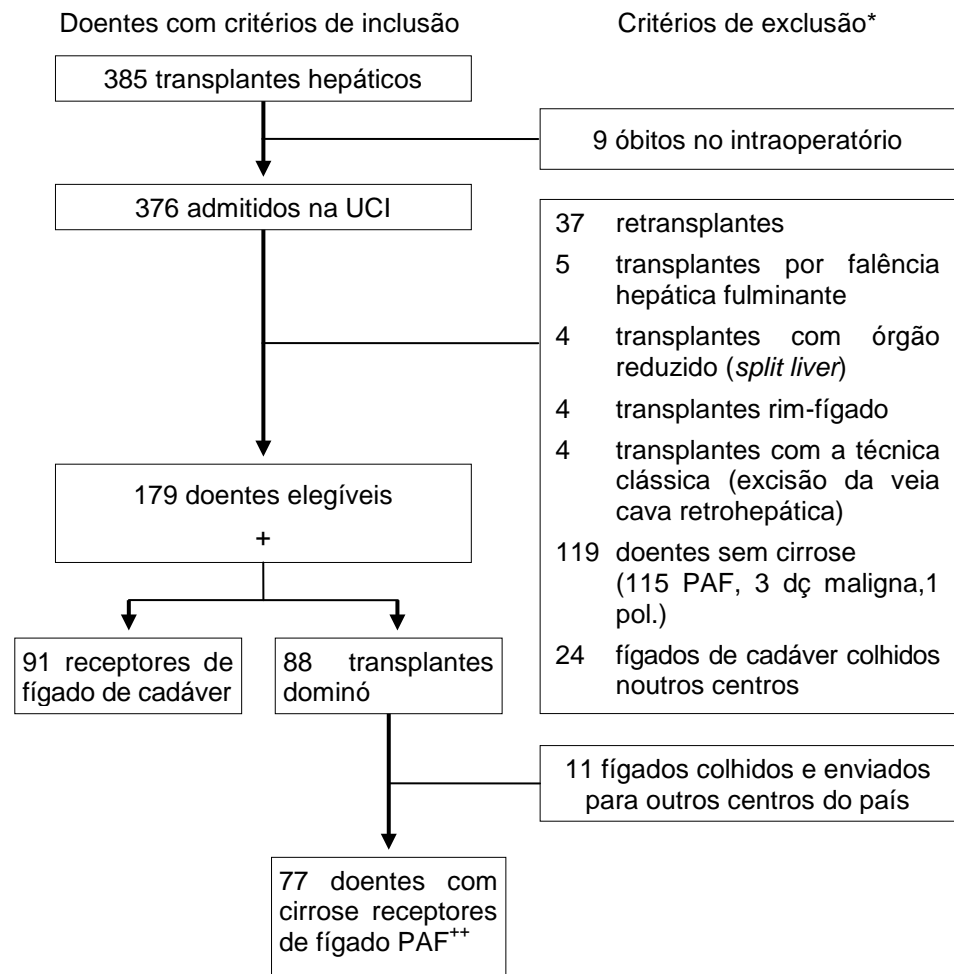
Os enxertos de fígado PAF utilizados na transplantação em dominó são órgãos anatómica e funcionalmente normais, à excepção de um único defeito enzimático, sendo colhidos em condições óptimas em dadores em regra jovens. Neste trabalho colocámos a hipótese de que as características únicas de colheita e posterior implantação destes órgãos, poderem influenciar o pós-operatório dos receptores destes fígados, quando comparados com os receptores de fígados colhidos em dador cadáver. Não existem dados semelhantes na literatura e sendo o nosso centro localizado num país com elevada prevalência da doença PAF^[1] e com grande experiência em transplante sequencial, será porventura o local indicado para responder a esta questão.

Doentes e Métodos

Doentes

Neste estudo foram avaliados 385 transplantes hepáticos consecutivos realizados entre Janeiro de 2005 e Junho de 2008. Neste período 9 doentes faleceram durante a cirurgia (2 com PAF e 7 doentes cirróticos receptores de fígado de cadáver), tendo sido excluídos do estudo. Nenhum doente receptor de fígado PAF morreu no período intra-operatório. Para efeitos de análise foram apenas incluídos doentes com cirrose hepática em transplantes hepáticos electivos. Assim, foram excluídos 115 doentes com PAF, 37 retransplantes, 4 transplantes pela técnica clássica, 5 doentes com falência hepática fulminante, 4 doentes

com fígados reduzidos (3 splits e um dador vivo), 4 doentes com transplante combinado fígado/rim; 3 doentes com doença maligna hepática não associada a cirrose hepática e 1 doente com doença poliquística. Com a intenção de homogeneizar as amostras de doentes, foram, ainda, excluídos 24 doentes receptores de fígados de cadáver colhidos noutros centros do país. De notar que alguns doentes apresentaram mais de 1 critério de exclusão.



Abreviaturas: UCI, Unidade de Cuidados Intensivos; PAF, polineuropatia amiloidótica familiar.
*Critérios de exclusão aplicados, sendo que alguns doentes apresentavam mais de um critério.

Figura 1. Diagrama mostrando a selecção da população estudada

Assim, do número inicial de doentes transplantados no período de estudo considerado, foram seleccionados 168 doentes com cirrose hepática sujeitos a transplante hepático ortotópico electivo com utilização da técnica de “duplo piggyback”, que foram divididos em dois grupo para efeitos de análise comparativa: 77 (45,8%) que receberam fígado de dador PAF em transplante hepático sequencial e 91 que receberam fígado de cadáver.

Os critérios de selecção para transplantação foram colocados numa base individual, com fundamento no prognóstico da doença de base, urgência na transplantação disponibilidade de órgãos e sempre de acordo com a vontade expressa do doente, após assinar o respectivo consentimento informado. À semelhança de outros centros^[2], a nossa política é a de oferecer fígados PAF para transplante sequencial aos portadores de doença maligna independentemente da idade e doentes com cirrose de várias etiologias acima dos 50 anos. Os doentes com PAF assinam, igualmente, um consentimento informado.

Métodos

Em todos os potenciais dadores foi realizada uma observação macroscópica do fígado para avaliação de esteatose hepática. Sempre que considerado necessária efectuou-se uma biópsia hepática e os órgãos com macro-esteatose superior a 30% foram recusados, de acordo com as normas internacionais^[3]. As compatibilidades ABO foram, igualmente, respeitadas. Os órgãos de dador cadáver foram colhidos em dadores em morte cerebral e com estabilidade hemodinâmica em instituições nacionais, preservados no respectivo líquido de preservação e implantados de acordo com a técnica de “piggyback”. No caso do transplante sequencial a hepatectomia dos doentes com PAF foi igualmente realizada com a técnica de “piggyback” com preservação da veia cava inferior retrohepática e sem bypass veno-venoso extra-corporal. A descrição pormenorizada desta técnica original^[4] pode ser encontrada no capítulo III. Os restantes pormenores técnicos podem ser igualmente consultados neste capítulo.

Os dados operatórios e pré operatórios foram colhidos de acordo com o descrito no capítulo Material e Métodos Gerais: quantidade de unidades de sangue, plasma fresco congelado, plaquetas, crioprecipitados, ou outros produtos julgados necessários, bem como os critérios para a respectiva administração.

Os dados colhidos após a cirurgia foram obtidos de acordo com os parâmetros igualmente definidos em Material e Métodos Gerais, consistindo em análises laboratoriais de rotina. Seguiu-se para todos os doentes os protocolos de antibioterapia e imunossupressão em vigor na altura.

Os indicadores de resultados seguem as indicações dadas em Material e Métodos Gerais e consistiram na disfunção de enxerto segundo os critérios de Ploeg-Maring^[5,6] e na classificação de Clavien para a caracterizar as complicações do pós-operatório imediato^[7].

As variáveis perioperatórias analisadas foram as de caracterização dos recipientes de acordo com o indicado em Material e Métodos Gerais, incluindo análises, bem como a causa de morte cerebral do dador os tempos de isquémia quente e fria, o tempo operatório (duração total da intervenção cirúrgica em horas), e o tipo de reconstrução arterial. Os indicadores da Unidade de Cuidados Intensivos (APACHE II e SAPS II) foram igualmente analisados.

A análise estatística seguiu as orientações fornecidas no capítulo Material e Métodos Gerais.

Resultados

Análise dos dados pré e intraoperatórios: transplantação com fígado de cadáver e de dador PAF

Na tabela IV.B.1a podem ser consultados os dados relativos aos recipientes, com a respectiva caracterização clínica e demográfica. Verifica-se que a cirrose hepática secundária a infecções virais, em especial ao vírus da hepatite C, foi a indicação mais prevalente em ambos os grupos.

Tabela IV.B.1a. Características demográficas e clínicas comparativas dos dois grupos de receptores.

Características	Receptores cadavéricos (n=91)	Receptores de fígado PAF (n=77)	P
Características demográficas			
Sexo masculino	76,9% (n=70)	77,9% (n=60)	NS (0,878)
Idade (anos)	48,6 (±10,5)	56,5 (±7,2)	<0,001
Indicações para transplante			
Carcinoma hepatocelular	28,6% (n=26)	53,3% (n=41)	0,001
Doença hepática crónica	71,4% (n=65)	46,8% (n=36)	0,001
Doença hepática alcoólica	n=23	n=13	
Hepatite C crónica	n=16	n=16	
Hepatite B crónica	n=6	n=3	
Outras	n=20	n=4	
Índices de gravidade			
Child-Pugh class A	19,8% (n=18)	23,4% (n=18)	NS (0,574)
Child-Pugh class B	24,2% (n=22)	32,5% (n=25)	NS (0,239)
Child-Pugh class C	56,0% (n=51)	44,1% (n=34)	NS (0,126)
MELD	18,5 (±6,8)	17,0 (±5,1)	NS (0,113)

Os dados comparativos relativamente aos dadores e os dados do intra-operatório de ambos os grupos podem ser consultados na tabela IV.B.1b. Neste particular observamos que os dadores de fígado PAF eram mais jovens (diferença média de 13.3 anos), com um pequeno número de dadores com idade superior a 40 anos (18.2%, n = 14). No que respeita aos dadores cadavéricos, as causas de morte mais frequentes foram a doença cerebrovascular (50.5%, n = 46), trauma (42.9%, n = 39), anóxia (3.3%, n = 3) e outras (3.3%, n = 3). É interessante constatar que os receptores de fígado PAF tenham apresentado uma necessidade significativamente inferior de transfusões sanguíneas (diferença média, -1.8 unidades), apesar do tempo de isquémia quente e do tempo operatório serem similares.

Tabela IV.B.1b. Características demográficas e clínicas dos dadores, separados pelos dois grupos em estudo

Parâmetro	Receptores cadavéricos (n=91)	Receptores de fígado PAF (n=77)	P
Características demográficas			
Sexo masculino	61,5% (n=56)	58,4% (n=45)	NS (0,685)
Idade (anos)	47,8 (±16,6)	34,5 (±7,8)	<0,001
Indicadores operatórios			
Tempo de cirurgia (min)	368 (±66)	357 (±59)	NS (0,294)
Tempo de isquemia fria (min)	511 (±120)	455 (±107)	0,012
Tempo de isquemia quente (min)	47 (±19)	41 (±18)	NS (0,125)
Anastomoses arteriais standard	86,8% (n=79)	81,8% (n=63)	NS (0,375)
Condutores aórticos	2,2% (n=2)	3,9% (n=3)	NC
Reconstrução arterial complexa	11,0% (n=10)	14,3% (n=11)	NS (0,523)
Transfusões sanguíneas (U)	7,5 (±4,3)	5,7 (±3,9)	0,008
Transfusões de plasma (U)	24,6 (±10,7)	19,8 (±9,0)	0,003

Resultados no pós-operatório imediato: receptores de fígado cadáver vs receptores de fígado PAF

A comparação dos dados pós-operatórios entre os dois grupos de doentes avaliados pode ser consultada na tabela IV.B.2. Tal como se observou nos indicadores clínicos pré-operatórios (Child-Pugh e MELD), os indicadores de severidade da doença na admissão na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) foram semelhantes nos dois grupos (APACHE II e SAPS II). Contudo, observa-se que os receptores de fígado PAF apresentaram uma incidência de lesão de preservação do enxerto mais baixa e uma incidência de disfunção de enxerto 3,5 vezes inferior (5.2%

nos receptores de fígado PAF e 18.0% nos receptores de fígado cadavérico, $p = 0.010$). Apenas um doente teve uma disfunção primária do enxerto (receptor de fígado de cadáver) e 19 doentes (15 receptores de fígado de cadáver e 4 receptores de fígado PAF) apresentaram critérios de má função de enxerto inicial. Cinquenta e seis doentes (33.3%) desenvolveram pelo menos 1 complicação Clavien II-IV, 28.6% dos receptores de fígado PAF e 37.4% dos receptores de fígado cadavérico ($p = 0.228$), tendo a maioria apresentado mais de uma complicação de acordo com esta classificação. A complicação mais frequente foi a hemorragia pós-operatória, em 29 doentes (17,3%). Nestes casos observámos que a incidência foi significativamente menor nos receptores de fígados PAF: 10,4% ($n = 8$) vs. 23.1% ($n = 21$), para um valor de $p = 0.026$. Para outras variáveis pós-operatórias, tais como hemorragia a requerer reintervenção urgente, outras complicações Clavien II-IV (lesão renal aguda a necessitar de diálise, infecção severa com sépsis ou a necessitar de terapêutica de suporte), tempo de internamento na UCI, tempo de ventilação mecânica, mortalidade e readmissões na UCI não foi encontrada qualquer diferença com significado estatístico. De assinalar que complicações Clavien II-IV representadas por pequenos grupos de doentes (cardiovasculares, $n=7$; neurológicas, $n=6$; trombóticas, $n=5$; outras, $n=9$) não foram objecto de análise comparativa.

Em 3 doentes foi realizado um transplante urgente (1.8%): em 2 casos por trombose da artéria hepática (1 receptor de fígado cadavérico e 1 receptor de fígado PAF) e outro secundário a trombose das veias suprahepáticas (receptor de fígado de cadáver). Oito doentes (4.8%) faleceram na UCI: 3 receptores de fígado PAF (1 por choque hemorrágico, 1 por choque séptico, 1 por tromboembolismo pulmonar) e 5 receptores de fígado cadavérico (3 por choque hemorrágico, 1 por disfunção primária do enxerto, 1 por choque séptico).

Tabela IV.B.2. Dados do pós-operatório imediato nos dois grupos de doentes em estudo

Parâmetro	Receptores cadavéricos (n=91)	Receptores de fígado PAF (n=77)	P
Índices de gravidade			
APACHE II	12,5 (±6,5)	12,4 (±5,2)	NS (0,930)
SAPS II	28,4 (±15,8)	26,2 (±11,8)	NS (0,303)
Dados laboratoriais na admissão na UCI			
Hemoglobina (g/dl)	10,1 (± 1,7)	10,4 (±1,7)	NS (0,294)
Lactato sérico (mmol/L)	6,9 (±2,9)	5,7 (±3,5)	0,020
AST (UI/L)	1399 (±1053)	908 (±871)	0,001
ALT (UI/L)	898 (±571)	743 (±640)	NS (0,100)
Lesão de preservação severa	20,9% (n=19)	9,1% (n=7)	0,031
Resultados no pós-operatório precoce			
Disfunção do enxerto	18,0% (n=16)	5,2% (n=4)	0,010
Pelo menos 1 complicação Clavien II-IV	37,4% (n=34)	28,6% (n=22)	NS (0,228)
Hemorragia no pós-operatório	23,1% (n=21)	10,4% (n=8)	0,026
Sangue transfundido (U)	1,6 (±2,6)	0,8 (±1,8)	0,039
Hemorragia requerendo intervenção cirúrgica	17,6% (n=16)	9,1% (n=7)	NS (0,104)
Necessidade de diálise	15,4% (n=14)	9,1% (n=7)	NS (0,213)
Complicações infecciosas severas	11,0% (n=10)	5,2% (n=4)	NS (0,166)
Estadia na UCI (dias)	6,2 (±7,3)	6,0 (±8,8)	NS (0,986)
Ventilação mecânica (dias)	2,3 (±6,4)	1,9 (±8,4)	NS (0,720)
Mortalidade	5,5% (n=5)	3,9% (n=3)	NC
Readmissões na UCI	19,8% (n=18)	18,2% (n=14)	NS (0,794)

Disfunção do enxerto e hemorragia pós-operatória

A análise comparativa entre os dois grupos de doentes relativa à hemorragia e disfunção de enxerto no pós-operatório é apresentada na tabela IV.B.3. Os 20 doentes com disfunção de enxerto são representados maioritariamente por doentes que receberam fígado cadavérico ($p = 0.013$). Do mesmo modo, este grupo de doentes teve maior necessidade em transfusões sanguíneas durante a cirurgia o valor sérico de lactatos foi superior na admissão na UCI e maior morbilidade durante o internamento na UCI. Na análise de regressão logística o parâmetro receptor de fígado cadavérico, utilizado como variável dependente, foi a única variável com relação independente e com significância estatística para a variável disfunção de enxerto ($p = 0,012$, para um IC de 95% 0,057-0,702). O teste de Hosmer-Lemeshow para este teste estatístico foi de $p = 0,635$.

Tabela IV.B.3. Análise comparativa dos doentes com e sem disfunção de enxerto.

Parâmetro	Doentes com disfunção de enxerto (n=20)	Doentes sem disfunção de enxerto (n=148)	P
Idade dos receptores (anos)	53.0 ($\pm 10,1$)	52,1 ($\pm 9,9$)	NS (0,692)
Carcinoma hepatocelular	35,3% (n=12)	41,0% (n=55)	NS (0,636)
Indicadores pré-operatórios			
Child-Pugh C	45,0% (n=9)	51,4% (n=76)	NS (0,596)
MELD	17,7 ($\pm 5,9$)	17,9 ($\pm 6,2$)	NS (0,887)
Parâmetros intra-operatórios			
Receptores de fígado cadavérico	80,0% (n=16)	50,7% (n=75)	0,013
Idade dos dadores (anos)	45,0 ($\pm 12,8$)	39,5 ($\pm 14,0$)	NS (0,120)
Tempo operatório (min)	373 (± 56)	362 (± 64)	NS (0,489)
Tempo de isquémia fria (min)	492 (± 90)	480 (± 120)	NS (0,739)
Tempo de isquémia quente (min)	43 (± 19)	44 (± 18)	NS (0,771)
Transfusões sanguíneas (U)	8,6 ($\pm 4,7$)	6,4 ($\pm 4,1$)	0,033
Transfusões de plasma (U)	25,2 ($\pm 10,6$)	22,0 ($\pm 10,1$)	NS (0,210)

Tabela IV.B.3 (continuação). Análise comparativa dos doentes com e sem disfunção de enxerto.

Parâmetro	Doentes com disfunção de enxerto (n=20)	Doentes sem disfunção de enxerto (n=148)	P
Dados pós-operatórios			
APACHE II	16,6 (±10,1)	11,9 (±5,0)	NS (0,064)
SAPS II	32,5 (±20,2)	26,7 (±13,0)	NS (0,090)
Dados laboratoriais na admissão na UCI			
Hemoglobina (g/dl)	9,7 (± 1,8)	10,4 (±1,7)	NS (0,112)
Lactato sérico (mmol/L)	8,6 (±2,9)	6,0 (±3,2)	0,001
AST (UI/L)	2638 (±1547)	977 (±706)	<0,001
ALT (UI/L)	1484 (±719)	738 (±532)	<0,001
Resultados do pós-operatório precoce na UCI			
Pelo menos 1 complicação Clavien II-IV	60,0% (n=12)	29,7% (n=44)	0,007
Hemorragia no pós-operatório	40,0% (n=8)	14,2% (n=21)	0,004
Transfusões sanguíneas (U)	2,3 (±2,4)	1,1 (±2,3)	0,025
Hemorragia requerendo reintervenção cirúrgica	30,0% (n=6)	11,5% (n=17)	0,024
Necessidade de diálise	30,0% (n=6)	8,9% (n=15)	0,012
Complicações infecciosas severas	10,0% (n=2)	8,1% (n=12)	NS (0,775)
Estadia na UCI (dias)	7,8 (±4,6)	5,9 (±8,3)	NS (0,343)
Ventilação mecânica (dias)	3,8 (±5,4)	1,9 (±7,6)	NS (0,304)
Mortalidade	20,0% (n=4)	2,7% (n=4)	NC
Readmissões na UCI	20,0% (n=4)	18,9% (n=28)	NS (0,909)

Quando se utilizou a variável hemorragia pós-operatória como variável dependente, a única variável com relação independente e significância estatística foi o parâmetro quantidade de transfusões sanguíneas no intra-operatório ($p = 0,006$, para um IC de 95% 1,043-1,293). O resultado do teste de Hosmer-Lemeshow para esta análise de regressão foi de $p = 0,548$.

Neste capítulo que analisa, sobretudo, as consequências no pós-operatório imediato, fizemos a análise de sobrevivência até ao primeiro ano, não se tendo registado diferença entre os receptores de fígado PAF e os receptores cadavéricos (fig. 2). Este grupo, sendo homogéneo no facto de todos os doentes terem cirrose, era, no entanto, muito heterogéneo quanto às etiologias das mesmas, misturando-se cirrose e doença maligna com cirrose virais e de outras etiologias e se era de esperar que a sobrevivência ao ano não fosse afectada pelo diagnóstico inicial (exemplo: mesmo a doença maligna, de mau prognóstico a longo prazo, não verá a sua sobrevivência afectada logo ao primeiro ano), o mesmo poderia não se verificar aos 5 e 10 anos.

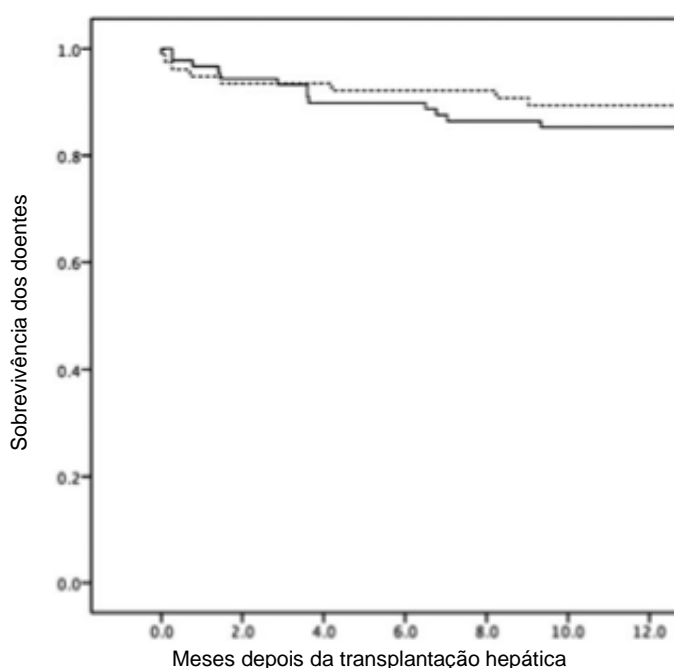


Figura 2. Sobrevivência ao primeiro ano em receptores de fígado cadáver (n=91, linha contínua) e receptores de fígado PAF (n=77, linha tracejada). De notar que esta curva exclui a mortalidade intra-operatória.

NOTA – Como se pode comprovar pela leitura do artigo original por nós publicado no Liver Transplantation, vol 17, n.º 3, 2011, (Domino versus deceased donor liver transplantation: association with early graft function and perioperative bleeding) incluído em anexo e que serve de base a este capítulo, existe uma incorrecção nos dados respeitantes aos critérios de exclusão. Em vez de 28 transplantes hepáticos feitos pela técnica convencional com excisão da veia cava retrohepática, deviam estar apenas 4. Os restantes 24 foram excluídos porque foram colhidos noutros centros (Coimbra ou Porto) para serem utilizados em doentes hepáticos crónicos.

Bibliografia

1. Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. J Hepatol 2004; 41: 188-194.
2. Wilczek HE, Larsson M, Yamamoto S, Ericzon BG. Domino liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008; 15: 139-148.
3. Adam R, Reynes M, Johann M et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. Transplant Proc 1991; 23: 1538-1540.
4. Pena JRB, E.; Martins, A.; Andrade, J.R.; Pereira, J.P. Sequential whole liver transplantation resected as piggyback from FAP patients Poster presentation, ILTS 2002 2002.
5. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. Transplantation 1993; 55: 807-813.
6. Maring JK, Klompmaker IJ, Zwaveling JH et al. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. Clin Transplant 1997; 11: 373-379.
7. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg 2009; 250: 187-196.

Domino Versus Deceased Donor Liver Transplantation: Association with Early Graft Function and Perioperative Bleeding

Miguel Bispo,¹ Paulo Marcelino,¹ Hugo Pinto Marques,² Américo Martins,²
Rui Perdigoto,² Maria João Aguiar,² Luís Mourão,¹ and Eduardo Barroso²

¹Intensive Care Unit; and ²Liver Transplant Centre, Curry Cabral Hospital, Lisbon, Portugal

This study sought to evaluate the potential impact of domino liver transplantation (DLT) on initial graft function and early postoperative outcome in patients with cirrhosis in a Portuguese liver transplantation center. A retrospective comparative analysis was performed between 77 domino recipients (from familial amyloidotic polyneuropathy donors) and 91 deceased donor recipients, all submitted to primary elective whole liver transplantation, using the piggyback technique, in a 42-month period. Outcome parameters included graft dysfunction (defined as either primary nonfunction or initial poor function, according to the Ploeg-Maring criteria) and Clavien II-IV complications in the first postoperative week. Domino and deceased donor recipients had similar preoperative severity indices (Child-Pugh classification and Model for End-Stage Liver Disease score) and immediate postoperative severity scores (APACHE II [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II] and SAPS II [Simplified Acute Physiology Score II]). In DLT, donors were younger, cold ischemia time was shorter, and intraoperative transfusion requirements of packed red blood cells and fresh-frozen plasma were significantly lower. Graft dysfunction incidence was 3.4-fold lower in DLT: 5.2% (only 4 cases of initial poor function) versus 18.0% (1 primary nonfunction and 15 cases of initial poor function), $P = 0.010$. Postoperative bleeding was the most frequent early Clavien II-IV complication ($n = 29$, 17.3%), with an incidence 2.2-fold lower in domino recipients. A statistically significant difference was not found in the other analyzed Clavien II-IV complications, intensive care unit stay, mechanical ventilation time, intensive care unit mortality, and 1-year survival rate. In conclusion, in this study the younger donors and shorter ischemic time associated with DLT may provide a protective role in regards to graft dysfunction and perioperative bleeding, which are 2 important determinants of early morbidity after liver transplantation. *Liver Transpl* 17:270-278, 2011. © 2011 AASLD.

Received May 11, 2010; accepted October 2, 2010.

The sequential or domino liver transplantation (DLT), using the morphologically normal liver from a familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patient, was first performed in 1995.^{1,2} The DLT created a new category of donors and expanded the donor pool, but also raised new technical and ethical issues.^{3,4} A technical difficulty arose because domino donors and recipients must share a relatively short segment of the suprahepatic vena cava. Regarding this technical issue, the conventional technique (retrohepatic vena cava exci-

sion and venovenous bypass) has been traditionally used in the FAP patient, nonetheless with potential complications.^{3,5} A modified piggyback technique,⁶ with reconstruction of the suprahepatic venous outflow of the domino graft, allowed FAP hepatectomy to be performed with inferior vena cava preservation and became the standard domino technique in our center. The DLT has also created an ethical dilemma concerning the selection of those patients who should be offered a graft known to carry a genetic disorder. This

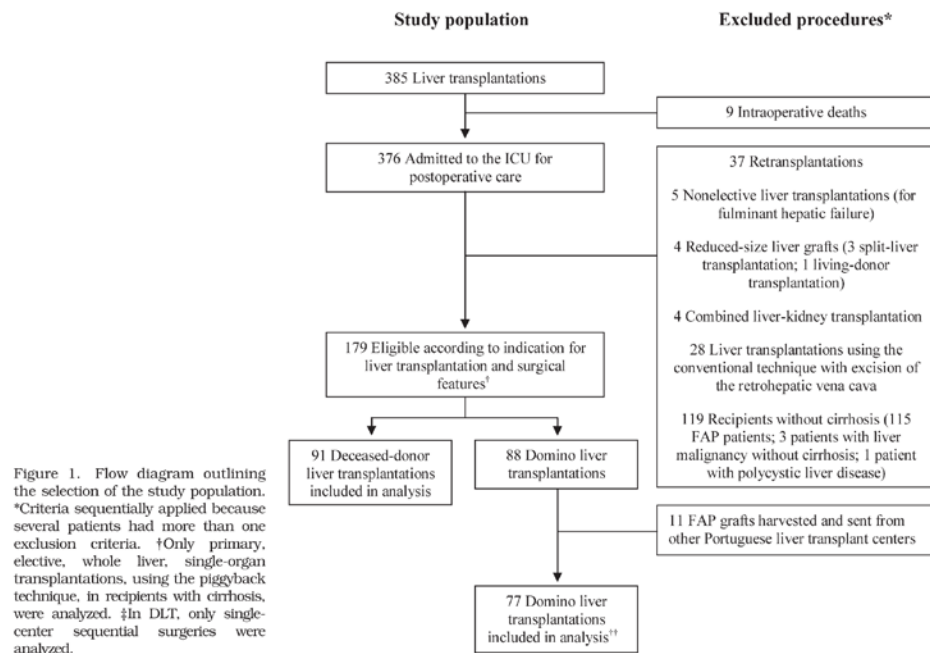
Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; AST, aspartate aminotransferase; CI, confidence interval; DDLT, deceased donor liver transplantation; DLT, domino liver transplantation; FAP, familial amyloidotic polyneuropathy; FFP, fresh frozen plasma; ICU, intensive care unit; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; OR, odds ratio; RBC, packed red blood cell; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II.

Address reprint requests to Miguel Bispo, M.D., Department of Gastroenterology, Egas Moniz Hospital, Rua da Junqueira 126, 1349-019, Lisbon, Portugal. Telephone: +351 919 00 2599; FAX: +351 213 62 4139; E-mail: gastregas@hegasmoniz.min-saude.pt

DOI 10.1002/lt.22210

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

LIVER TRANSPLANTATION.DOI 10.1002/lt. Published on behalf of the American Association for the Study of Liver Diseases



issue became more relevant after 3 recent reports describing de novo symptomatic amyloidosis in domino recipients 7 to 9 years after DLT.⁷⁻⁹ Scarce reports on the clinical course following DLT have been published, and even though de novo amyloidosis may occur earlier than previously expected in domino recipients, long-term survival can be excellent.¹⁰

Domino grafts are structurally and functionally normal livers (except for a single enzyme abnormality) harvested under optimal conditions from young and stable donors and usually implanted in another patient in a single-center sequential surgery.³ These unique characteristics of DLT may influence initial graft function and early postoperative outcome of domino recipients, an issue not yet analyzed. Taking into account the endemic prevalence of FAP in the Portuguese population and the great experience in DLT in our center,^{3,11} this study aimed to assess the potential impact of DLT on initial graft function and early postoperative outcome and also compare patient survival at 3 months and 1 year between DLT and deceased donor liver transplantation (DDLT).

PATIENTS AND METHODS

Patients

In this retrospective study, 385 consecutive liver transplantations performed between January 2005

and June 2008 were evaluated. A flow diagram outlining the selection of patients included in this study is shown in Fig. 1. In order to obtain 2 groups as homogeneous as possible, only primary, elective, whole liver, single-organ transplantations, using the piggyback technique, in recipients with cirrhosis, were analyzed. In DLT, only single-center sequential surgeries were included. Several patients had more than 1 exclusion criteria. These criteria were applied sequentially, yielding a final study population of 77 patients who had undergone DLT and 91 who had undergone DDLT.

Selection criteria for domino recipients were settled on an individual basis and a decision was made upon individual prognosis, urgency, graft shortage, and the will of a well-informed patient. As in other centers,³ our policy has been to offer domino livers to patients accepted to the ordinary waiting list, preferentially to patients with hepatic malignancy; patients with hepatitis C over the age of 40 years; and also to patients older than 50 years regardless of the etiology of the liver disease. Patients with hepatocellular carcinoma with a poorer prognosis according to staging and/or the severity of the underlying cirrhosis, with a higher probability of dropout on the waiting list, were preferentially proposed for DLT. It should be noted that selection criteria for DLT were not expanded to include patients outside the ordinary waiting list. A

written informed consent for the domino procedure was always obtained both from the FAP patient and the domino recipient.

Methods

Preoperative Child-Pugh classification and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score were assessed in all patients and used to compare pretransplant disease severity between groups (without additional MELD points for patients with hepatocellular carcinoma). All potential donor candidates underwent liver biopsy and a semiquantitative histological evaluation of fatty infiltration with sections that were stained with hematoxylin and eosin. Livers with >30% of hepatocytes containing fat were not used for transplantation. Only ABO blood group-identical or ABO blood group-compatible grafts were used. Deceased donor liver grafts were harvested from brain-dead, heart-beating donors (the majority from other Portuguese institutions), preserved in Celsior solution, and implanted in the recipient using the piggyback technique. In DLT, the native hepatectomy in FAP patients and the implantation of the deceased donor graft were also done in the standard piggyback fashion, with retrohepatic vena cava preservation and without venovenous bypass. FAP livers were also flushed with and preserved in the Celsior solution. Because FAP liver grafts were harvested without the vena cava, the hepatic venous outflow of the domino grafts was reconstructed on the back table, using a vein graft from the deceased donor, as previously described.⁶ Following the reconstruction of the hepatic venous outflow, the portal vein, hepatic artery, and bile duct were anastomosed.

Intraoperative blood transfusion requirements were determined by serial blood tests. Packed red blood cells (RBCs) were administered to maintain hematocrit levels at 30%. Fresh-frozen plasma (FFP) was administered when hemostasis was clinically insufficient or international normalized ratio (INR) was greater than 1.6. Platelet concentrates were administered when platelet count was less than $50 \times 10^9/L$. Cryoprecipitate was administered to maintain fibrinogen levels above 1.0 g/L. Aprotinin and recombinant factor VIIa were only used in patients with surgically noncorrectable blood loss. The transfusion strategy was similar for all patients.

After surgery, all patients were admitted to the intensive care unit (ICU). Blood testing (hemogram, liver function indices, and serum lactate) was undertaken at ICU admission, twice a day in the first 2 days, and then daily and whenever clinically required. Postoperatively, prophylactic antibiotics and immunosuppression protocols were similar in DDLT and DLT recipients. Patients were discharged from the ICU in the absence of potential life-threatening complications requiring invasive therapy, along with clinical and laboratory indicators of good graft function.

The primary outcome parameter was graft dysfunction, defined as primary nonfunction or initial poor

function, according to Ploeg-Maring criteria.^{12,13} Primary nonfunction was defined as non-life-sustaining function of the liver requiring retransplantation or leading to death within 7 days after transplantation and initial poor function as a form of graft dysfunction expressed as aspartate aminotransferase (AST) level > 2000 IU/L and INR > 1.33, on at least 1 of postoperative days 2 to 7. The secondary outcome parameters were class II-IV complications within the first postoperative week, adopted from the Clavien scoring system.¹⁴ Early postoperative bleeding was defined as any bleeding requiring >3 units of RBCs or invasive intervention.¹⁴ Clavien II-IV complications within the first postoperative week were analyzed and compared between DLT and DDLT recipients. Retransplantations and patient survival at 3 months and 1 year were also evaluated and compared between the 2 groups.

The following perioperative variables were analyzed: preoperative and intraoperative details (recipient age and sex, indication for liver transplantation, Milan criteria,¹⁵ and University of California San Francisco criteria¹⁶ in patients with hepatocellular carcinoma; Child-Pugh classification and MELD score, donor age and sex, and the cause of brain-death in deceased donors; operative time, cold ischemia time, warm ischemia time, RBCs, and FFP units transfused in the operating room) and postoperative details and short-term outcome (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II [APACHE II] and Simplified Acute Physiology Score II [SAPS II] on ICU admission, laboratory data on ICU admission, graft dysfunction, Clavien II-IV postoperative complications within the first postoperative week, RBCs transfused in the ICU, ICU stay, mechanical ventilation time, ICU mortality, ICU readmissions, retransplantations within the first year, and overall survival at 3 months and 1 year). Laboratory data on ICU admission included: hemoglobin, alanine aminotransferase (ALT), AST, and serum lactate. Adopting Howard's classification,¹⁷ an AST > 2000 IU/L in the immediate postoperative period defined the presence of severe preservation injury of the graft.

Continuous variables are expressed as average and standard deviation. Categorical variables are presented as categories with percentages. For comparative analysis, parametric (Student *t* test, for numeric variables, after confirmation of the normal distribution of data by the Kolmogorov-Smirnov test) and non-parametric tests (chi-square test or Fisher's exact test, for categorical variables) were used. Comparison between variables with a small sample size ($n < 10$) was not considered. To establish dependence between variables, logistic regression analysis was performed (backward logistic regression), using variables that were significant on univariate analysis, and a goodness-of-fit test (Hosmer-Lemeshow) was used to assess the fit of the logistic regression model. The dependent variables considered were graft dysfunction and the most important early postoperative complication(s) in the first week after liver transplantation. Survival rates were compared with the log-rank test

TABLE 1. Demographic Characteristics, Indications for Liver Transplantation and Preoperative Severity Indices in Deceased-Donor Recipients and Domino Recipients

Characteristics	DDLT (n = 91)	DLT (n = 77)	P Value
Demographic characteristics of recipients			
Male sex	76.9% (n = 70)	77.9% (n = 60)	0.878
Age (years)	48.6 (\pm 10.5)	56.5 (\pm 7.2)	<0.001
Indication for liver transplantation			
Hepatocellular carcinoma	28.6% (n = 26)	53.3% (n = 41)	0.001
Chronic liver disease	71.4% (n = 65)	46.8% (n = 36)	0.001
Alcoholic liver disease	n = 23	n = 13	
Chronic hepatitis C	n = 16	n = 16	
Chronic hepatitis B	n = 6	n = 3	
Other	n = 20	n = 4	
Preoperative severity indices			
Child-Pugh class A	19.8% (n = 18)	23.4% (n = 18)	0.574
Child-Pugh class B	24.2% (n = 22)	32.5% (n = 25)	0.239
Child-Pugh class C	56.0% (n = 51)	44.1% (n = 34)	0.126
MELD	18.5 (\pm 6.8)	17.0 (\pm 5.1)	0.113

TABLE 2. Donor Demographics and Operative Characteristics in DDLT and DLT

Parameter	DDLT (n = 91)	DLT (n = 77)	P Value
Demographic characteristics of donors			
Age (years)	47.8 (\pm 16.6)	34.5 (\pm 7.8)	<0.001
Male sex	61.5% (n = 56)	58.4% (n = 45)	0.685
Operative procedure features			
Operative time (minutes)	368 (\pm 66)	357 (\pm 59)	0.294
Cold ischemia time (minutes)	511 (\pm 120)	455 (\pm 107)	0.012
Warm ischemia time (minutes)	47 (\pm 19)	41 (\pm 18)	0.125
RBCs transfused in the operating room (U)	7.5 (\pm 4.3)	5.7 (\pm 3.9)	0.008
FFP transfused in the operating room (U)	24.6 (\pm 10.7)	19.8 (\pm 9.0)	0.003

(Kaplan-Meier). A *P* value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed with SPSS, version 14.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS, Inc., Chicago, IL).

RESULTS

Preoperative and Intraoperative Data: DDLT Versus DLT

The demographics of DDLT and DLT recipients, indications for liver transplantation, and preoperative severity indices are listed in Table 1. Although there was a higher proportion of individuals with hepatocellular carcinoma in the DLT recipient group, the preoperative severity indices were globally similar between the 2 groups. Patients with hepatocellular carcinoma who were submitted for DLT were older (57.3 ± 7.4 years versus 53.3 ± 7.3 years, respectively, *P* = 0.033) and had higher MELD scores (13.9 ± 3.9 versus 11.9 ± 3.2 , respectively, *P* = 0.045) than patients with hepatocellular carcinoma who were submitted to DDLT (additional MELD points were not attributed according to hepatocellular carcinoma stage). Moreover, a small proportion of all recipients with hepatocellular carcinoma were beyond the Milan criteria¹⁵ (16.4%, *n* = 11) or

even the University of California San Francisco criteria¹⁶ (6.4%, *n* = 4) and most of these were submitted for DLT (7 of 11 patients and 3 of 4 patients, respectively). Cirrhosis due to viral hepatitis as the sole indication for liver transplantation (with most cases associated with hepatitis C) was present in approximately one-quarter of both groups.

A comparison of donor demographics and operative procedure features between DDLT and DLT is presented in Table 2. Domino donors were significantly younger than deceased donors, with only a small proportion of domino donors (18.2%, *n* = 14) over 40 years of age. In deceased donors, the causes of brain death were cerebrovascular disease (50.5%, *n* = 46), trauma (42.9%, *n* = 39), anoxia (3.3%, *n* = 3), and others (3.3%, *n* = 3). Importantly, DLT had significantly lower intraoperative transfusion requirements of RBCs (mean difference, -1.8 units) and FFP (mean difference, -4.8 units), although warm ischemia time and total operative time were similar in both groups.

Early Outcome: DDLT Versus DLT

In Table 3, a comparison of postoperative details and early outcome between DDLT recipients and DLT recipients is presented. Graft dysfunction incidence

TABLE 3. Postoperative Data and Early Outcome in DDLT and DLT

Parameter	DDLT (n = 91)	DLT (n = 77)	P Value
Early postoperative severity indices			
APACHE II	12.5 (± 6.5)	12.4 (± 5.2)	0.930
SAPS II	28.4 (± 15.8)	26.2 (± 11.8)	0.303
Laboratory data on ICU admission			
Hemoglobin (g/dL)	10.1 (± 1.7)	10.4 (± 1.7)	0.294
Serum lactate (mmol/L)	6.9 (± 2.9)	5.7 (± 3.5)	0.020
AST value (U/L)	1399 (± 1053)	908 (± 871)	0.001
ALT value (U/L)	898 (± 571)	743 (± 640)	0.100
Severe preservation injury	20.9% (n = 19)	9.1% (n = 7)	0.031
Early outcome in the first postoperative week			
Graft dysfunction	17.6% (n = 16)	5.2% (n = 4)	0.010
At least 1 Clavien II-IV complication	36.3% (n = 33)	27.3% (n = 21)	0.216
Early postoperative bleeding	23.1% (n = 21)	10.4% (n = 8)	0.026
RBCs transfused in the ICU (U)	1.6 (± 2.6)	0.8 (± 1.8)	0.039
Hemorrhage requiring reintervention	17.6% (n = 16)	9.1% (n = 7)	0.104
Dialysis requirement	14.3% (n = 13)	7.8% (n = 6)	0.188
Severe infectious complications	9.9% (n = 9)	3.9% (n = 3)	0.134
Mortality	2.2% (n = 2)	2.6% (n = 2)	0.624
ICU stay (days)	6.2 (± 7.3)	6.0 (± 8.8)	0.986
Mechanical ventilation (days)	2.3 (± 6.4)	1.9 (± 8.4)	0.720
ICU readmissions	19.8% (n = 18)	18.2% (n = 14)	0.794

was 11.9%. Remarkably, domino recipients presented a 3.4-fold lower incidence of graft dysfunction: 5.2% (only 4 cases of initial poor function) versus 17.6% (1 primary nonfunction and 15 cases of initial poor function), $P = 0.010$. A total of 54 patients (32.1%) developed at least one Clavien II-IV complication in the first postoperative week (27.3% of domino recipients and 36.3% of deceased donor recipients, $P = 0.216$) and most patients within this group had more than one severe postoperative complication during the same ICU stay. Postoperative bleeding was the most frequent early Clavien II-IV complication (n = 29, 17.3%), with an incidence 2.2-fold lower in domino recipients: 10.4% versus 23.1%, $P = 0.026$. However, a statistically significant difference was not found in postoperative bleeding requiring urgent surgical reintervention, other analyzed Clavien II-IV complications, ICU stay, length of mechanical ventilation, ICU mortality, and ICU readmissions. Early Clavien II-IV postoperative complications with a small sample (cardiovascular complications, n = 5; neurological complications, n = 4; thrombotic events, n = 4; and other miscellaneous complications, n = 6) were not considered.

Graft Dysfunction and Early Postoperative Complications

A comparative analysis between patients with and without graft dysfunction is presented in Table 4. Patients with graft dysfunction (n = 20) had more frequently received deceased donor grafts (80.0% versus 50.7%, $P = 0.013$), had higher needs of RBCs during surgery, higher serum lactate levels in the immediate postoperative period, and an increased morbidity in the first postoperative week.

Tables 5 and 6 show the results from the univariate and multivariate analysis, respectively, of (1) graft dysfunction, (2) at least 1 Clavien II-IV postoperative complication, and (3) early postoperative bleeding. The independent variables considered were the type of liver transplantation (DLT, with DDLT as reference group) and the preoperative/intraoperative variables that were significantly different between the DLT and DDLT groups. Remarkably, the type of liver transplantation (DDLT, in this case) was the only independent predictive factor for graft dysfunction in logistic regression analysis. Moreover, the RBC transfusion requirements in the operating room were independently associated with the occurrence of at least 1 Clavien II-IV postoperative complication and to early postoperative bleeding.

Survival Analysis: DDLT Versus DLT

The overall patient survival curves in the first year for the 2 groups are shown in Fig. 2. Four patients (2.4%) died in the first postoperative week: 2 deceased donor recipients (causes of death: 1 hemorrhagic shock and 1 primary nonfunction) and 2 domino recipients (causes of death: 1 hemorrhagic shock and 1 septic shock). Overall, the 3-month and 1-year survival rates were 92.3% and 85.7%, respectively, for DDLT, versus 93.5% and 89.6%, respectively, for DLT. The difference in survival between the 2 groups did not reach statistical significance ($P = 0.904$).

Retransplantation was performed in 6 patients during the first year (3.6%): 3 DLT recipients (only 1 retransplantation within the first 3 months; all cases were due to late hepatic artery thrombosis) and 3 DDLT recipients (all within the first 3 months; all 3 of these cases were due to severe acute rejection, hepatic

TABLE 4. Comparative Analysis of Groups of Patients With and Without Graft Dysfunction

Parameter	Group With Graft Dysfunction (n = 20)	Group Without Graft Dysfunction (n = 148)	P Value
Recipient age (years)	53.0 (± 10.1)	52.1 (± 9.9)	0.692
Hepatocellular carcinoma	35.3% (n = 12)	41.0% (n = 55)	0.637
Preoperative severity indices			
Child-Pugh C	45.0% (n = 9)	51.4% (n = 76)	0.596
MELD	17.7 (± 5.9)	17.9 (± 6.2)	0.887
Characteristics of operative procedure			
Deceased-donor transplantation	80.0% (n = 16)	50.7% (n = 75)	0.013
Donors age (years)	45.0 (± 12.8)	39.5 (± 14.0)	0.120
Operative time (min)	373 (± 56)	362 (± 64)	0.489
Cold ischemia time (min)	492 (± 90)	480 (± 120)	0.739
Warm ischemia time (min)	43 (± 19)	44 (± 18)	0.771
RBCs transfused in the operating room (U)	8.6 (± 4.7)	6.4 (± 4.1)	0.033
FFP transfused in the operating room (U)	25.2 (± 10.6)	22.0 (± 10.1)	0.210
Early postoperative severity indices			
APACHE II	16.6 (± 10.1)	11.9 (± 5.0)	0.064
SAPS II	32.5 (± 20.2)	26.7 (± 13.0)	0.090
Laboratory data on ICU admission			
Hemoglobin (g/dL)	9.7 (± 1.8)	10.4 (± 1.7)	0.112
Serum lactate (mmol/L)	8.6 (± 2.9)	6.0 (± 3.2)	0.001
AST value (U/L)	2638 (± 1547)	977 (± 706)	<0.001
ALT value (U/L)	1484 (± 719)	738 (± 532)	<0.001
Early outcome (in the first postoperative week)			
At least 1 Clavien II-IV complication	55.0% (n = 11)	29.1% (n = 43)	0.020
Early postoperative bleeding	40.0% (n = 8)	14.2% (n = 21)	0.004
RBCs transfused in the ICU (U)	2.3 (± 2.4)	1.1 (± 2.3)	0.025
Hemorrhage requiring reintervention	30.0% (n = 6)	11.5% (n = 17)	0.024
Dialysis requirement	30.0% (n = 6)	8.8% (n = 13)	0.005
Severe infectious complications	5.0% (n = 1)	7.4% (n = 11)	0.694
Mortality	15.0% (n = 3)	0.7% (n = 1)	0.005
ICU stay (days)	7.8 (± 4.6)	5.9 (± 8.3)	0.343
Mechanical ventilation (days)	3.8 (± 5.4)	1.9 (± 7.6)	0.304
ICU readmissions	20.0% (n = 4)	18.9% (n = 28)	0.909

artery thrombosis, and suprahepatic vena cava thrombosis).

DISCUSSION

This study raises the need for new insight into DLT, which was associated with decreased graft dysfunction and perioperative bleeding, 2 important determinants of early morbidity after liver transplantation.

The early postoperative course following liver transplantation depends, in the first place, on initial graft function.^{12,13} In this study, the incidence of graft dysfunction in DDLT recipients (17.6%) was similar to most series in the literature (using either the Ploeg-Maring criteria^{12,13} or alternative criteria for graft dysfunction¹⁸), but the incidence of graft dysfunction in DLT recipients was remarkably lower (5.2%). Moreover, the incidence of severe preservation injury of the graft (which, in the study by Howard et al.,¹⁷ was associated with an increased incidence of early rejection and graft loss) was 2.3-fold lower in DLT recipients.

Graft injury during transplantation is multifactorial, depending on donor variables, perioperative variables, and recipient variables.¹⁸ In the deceased donor, graft injury begins even before the event of brain death occurs, as a result of hemodynamic instability, hypoxia-ischemia, acidosis, and systemic inflammation.¹⁹ Brain death has additional detrimental effects on the graft, causing an autonomic storm and rapid disintegration of the hypothalamic-hypophyseal axis, with endocrine changes, diffuse cellular mitochondrial injury, and lactic acidosis.¹⁹ Feng et al.²⁰ identified 7 donor characteristics significantly associated with liver allograft failure in a multivariable Cox regression model of time to graft failure or death, creating the concept of a continuous donor risk index. These included 3 donor demographic characteristics (age, race, and height), 2 relating to cause of donor death (stroke, trauma, or anoxia), the type of donor death (donation after cardiac death), and the use of a split/partial graft. In our study, the age of DLT donors was significantly lower than DDLT donors (34.5 ± 7.8 years versus 47.8 ± 16.6 years, respectively, $P < 0.001$; DLT donors older than 40 years, 18.2%).

TABLE 6. Logistic Regression Analysis

Predictive variables	Graft Dysfunction		At Least 1 Clavien II-IV Complication		Postoperative Bleeding	
	Type of liver transplantation	$P = 0.026$ OR = 0.271 CI (95%) = 0.086-0.855	RBCs transfused in the operating room (U)	$P < 0.001$ OR = 1.161 CI (95%) = 1.069-1.262	RBCs transfused in the operating room (U)	$P = 0.003$ OR = 1.166 CI (95%) = 1.055-1.288
Hosmer and Lemeshow Test		$P = 0.604$		$P = 0.175$		$P = 0.257$

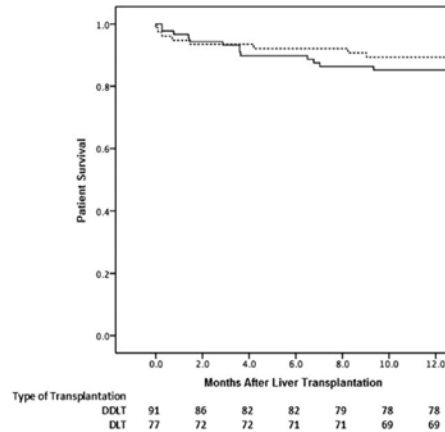


Figure 2. Kaplan-Meier patient survival curves in the first year following DDLT (solid line; $n = 91$) and DLT (dashed line; $n = 77$). The number of patients available at each time-point for the 2 groups is shown below the horizontal axis. The difference in patient survival between DDLT and DLT did not reach statistical significance ($P = 0.904$).

piggyback technique was used in all the procedures, which was carried out by anesthesiologists and surgeons from the same single unit, using the same transfusion strategy. Intraoperative hemostatic changes and blood loss during liver transplantation are well characterized in the literature, with hyperfibrinolysis occurring late in the anhepatic phase and immediately after reperfusion, due to absent hepatic clearance and increased release (from the ischemic endothelium) of tissue-type plasminogen activator.^{27,28} A low degree of preservation injury and earlier graft function in DLT could explain a lower fibrinolytic activity during the surgical procedure.

We also found that DLT recipients had lower serum lactate levels on ICU admission. Some studies evaluating serum lactate graft clearance in the perioperative period of liver transplantation suggested that well-preserved grafts initiate lactate removal immediately following revascularization, and that lactate blood levels in the first 2 postoperative hours may have prognostic value.²⁹⁻³¹

The most challenging ICU complication in this study was early postoperative bleeding. Compared to DLT recipients, DDLT recipients had 2.2-fold higher incidence of early postoperative bleeding (23.1% versus 10.4%) and twice the need for RBC transfusion requirements. In multivariate analysis, the only preoperative/intraoperative predictive factor for early bleeding was the RBCs transfused in the operating room, an association previously reported.^{32,33}

Patient survival at 1 year after DLT was encouraging (89.6%) and similar to a recently reported small series.¹⁰ Nonetheless, a statistically significant difference in patient survival at 3 months and 1 year between DDLT and DLT could not be found.

The protective role of DLT regarding graft dysfunction and perioperative bleeding must be confirmed in prospective studies, incorporating markers of graft function and markers of microvascular injury of the graft. The decision about the use of a particular organ for a given candidate requires prognostic information concerning the quality of the donor graft.²¹ Possibly, the decreased incidence of graft dysfunction in DLT may be a determinant of a more favorable perioperative outcome in critically ill candidates. The potential long-term risk of using a graft with genetic disease in DLT should be balanced against the short-term benefit of DLT when compared to DDLT.

REFERENCES

1. Furtado AJL. Sequential liver transplantation. In: Proceedings of the Second International Workshop on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy; October 28-29, 1995; Lisbon, Portugal.
2. Furtado A, Tomé L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R. Sequential liver transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:467-468.
3. Wilczek HE, Larsson M, Yamamoto S, Ericzon BG. Domino liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:139-148.
4. Ericzon BG, Larsson M, Wilczek HE. Domino liver transplantation: risks and benefits. *Transplant Proc* 2008;40:1130-1131.
5. Nicoluzzi JE, Massault PP, Matmar M, Dousset B, Calmus Y, Houssin D, Soubrane O. Pitfalls of domino transplant. *Transplantation* 2001;72:751.
6. Pena JR, Barroso E, Martins A, Andrade JR, Pereira JP. Sequential whole liver transplant resected as piggy-back from FAP patients [Abstract]. *Liver Transpl* 2002;8:C-24.

7. Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med* 2005;352:2356.
8. Goto T, Yamashita T, Ueda M, Ohshima S, Yoneyama K, Nakamura M, et al. Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:2512-2515.
9. Barreiros AP, Geber C, Birklein F, Galle PR, Otto G. Clinical symptomatic de novo systemic transthyretin amyloidosis 9 years after domino liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:109.
10. Yamamoto S, Wilczek HE, Iwata T, Larsson M, Gjertsen H, Söderdahl G, et al. Long-term consequences of domino liver transplantation using familial amyloidotic polyneuropathy grafts. *Transpl Int* 2007;20:926-933.
11. Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatol* 2004;41:188-194.
12. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation—a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807-813.
13. Maring JK, Klompmaker LJ, Zwaveling JH, Kranenburg K, Ten Vergert EM, Slooff MJ. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clin Transplant* 1997;11(5 Pt 1):373-379.
14. Clavien PA, Camargo CA, Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg* 1994;220:109-120.
15. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699.
16. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bachetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
17. Howard TK, Klintmalm GB, Cofer JB, Husberg BS, Goldstein RM, Gonwa TA. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation* 1990;49:103-107.
18. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994;20(4 Pt 1):829-838.
19. Novitzky D. Detrimental effects of brain death on the potential organ donor. *Transplant Proc* 1997;29:3770-3772.
20. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783-790.
21. Merion RM, Goodrich NP, Feng S. How can we define expanded criteria for liver donors? *J Hepatol* 2006;45:484-488.
22. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg* 2005;241:905-916.
23. Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant* 2003;17:401-411.
24. Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006;12:440-447.
25. Mueller AR, Platz KP, Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:881-900.
26. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, Jaurieta E. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl* 2003;9:1320-1327.
27. Weber T, Sendt W, Grube T, Scheele J. Coagulation profiles and intraoperative substitution requirements during elective piggyback liver transplantation with prophylactic antifibrinolytic therapy. *Transpl Int* 2002;15:310-316.
28. de Boer MT, Molenaar IQ, Hendriks HG, Slooff MJ, Porte RJ. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Dig Surg* 2005;22:265-275.
29. Nishimura A, Hakamada K, Narumi S, Totsuka E, Toyoki Y, Ishizawa Y, et al. Intraoperative blood lactate level as an early predictor of initial graft function in human living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:2246-2248.
30. De Gasperi A, Mazza E, Corti A, Zoppi F, Prosperi M, Fantini G, et al. Lactate blood levels in the perioperative period of orthotopic liver transplantation. *Int J Clin Lab Res* 1997;27:123-128.
31. Svensson KL, Persson H, Henriksson BA, Karlberg I, Sonander H, Lundholm K, et al. Whole body gas exchange: amino acid and lactate clearance as indicators of initial and early allograft viability in liver transplantation. *Surgery* 1989;105:472-480.
32. Hendriks HG, van der Meer J, de Wolf JT, Peeters PM, Porte RJ, de Jong K, et al. Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2005;17:673-679.
33. Liang TB, Bai XL, Li DL, Li JJ, Zheng SS. Early postoperative hemorrhage requiring urgent surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1549-1553.

IV.C. Impacto a longo prazo nos receptores de fígado PAF do transplante sequencial com preservação da veia cava inferior

Introdução

No capítulo anterior demonstrámos que a utilização de fígados PAF em doentes com cirrose hepática melhorava consideravelmente o pós-operatório imediato, com redução da incidência de complicações, disfunção do enxerto e defeitos de preservação.

Contudo limitámos a análise, apenas, à sobrevida no primeiro ano, uma vez que se utilizaram populações mistas em termos diagnósticos, inviabilizando uma análise a longo prazo.

Assim, neste capítulo voltamos a este assunto, mas centrando-nos no *outcome* a longo prazo, aproveitando a base de dados que serve para a realização deste trabalho. Dada a heterogeneidade dos receptores de fígado de PAF, impõe-se igualmente uma análise por subgrupos de patologia, para evitar vieses, já enunciados anteriormente.

Do ponto de vista técnico, iremos explorar dois outros aspectos: a incidência de “Síndrome de Piggyback”^[1], que como já referimos é decorrente do comprimento do segmento da veia cava supra-hepática do dador a anastomosar (ou no caso do transplante sequencial do comprimento do enxerto com a nossa reconstrução) e eventuais melhores resultados nos receptores de hepatite C, de acordo com os trabalhos de Marina Berenger^[2], que provou que a idade do dador era importante no prognóstico dos receptores com vírus C.

Material e Métodos

Os dados foram retirados da base de 927 transplantes hepáticos consecutivos realizados em 824 doentes de Setembro de 1992 a Novembro de 2008 (16 anos) no Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de transplantação (CHBPT) do Hospital de Curry Cabral em Lisboa.

Os doentes foram caracterizados tal como descrito no capítulo Material e Métodos Gerais. A definição de complicações no pós-operatório imediato e sua caracterização podem ser consultadas na secção de material e métodos.

Neste capítulo o principal objectivo consistiu na avaliação da sobrevida a longo prazo dos doentes receptores de fígados PAF, tendo-se comparado doentes receptores de fígado PAF com recurso à técnica de “duplo piggyback” com receptores de fígado cadavérico.

Do número total de doentes transplantados foram excluídos 392, dos quais 318 pela doença de base (PAF, 267; falência hepática aguda, 47; síndrome de Budd-Chiari agudo, 4) e 74 por aspectos técnicos.

Para excluir um potencial viés relacionado com a época do transplante, foram excluídos os doentes transplantados antes de Julho de 2001, altura em que foi introduzido no nosso programa o transplante sequencial.

A análise estatística utilizada consistiu nos métodos igualmente descritos na secção de Material e Métodos Gerais. A análise estratificada por subgrupos incidiu sobre:

- os receptores com cirrose alcoólica.
- os receptores com cirrose por vírus C
- os receptores com cirrose e hepatocarcinoma

Para a globalidade dos doentes e para os subgrupos os resultados apresentam-se sob forma de caracterização da amostra e curvas de sobrevida.

Resultados

Foram analisados 432 doentes receptores de fígado de doentes PAF ou de fígado de cadáver. Na tabela IV.C.1 encontram-se as características demográficas de toda a população em estudo e assinalam-se ainda os pormenores técnicos cirúrgicos e os diversos diagnósticos.

Tabela IV.C.1. Características demográficas de 432 receptores estudados.

Parâmetro	n	% *
Sexo do dador		
Masculino	270	62,5
Feminino	162	37,5
Idade do dador	38,7±17,3	
Dador cadáver	312	72,2
Dador vivo PAF	120	27,8
Líquido de preservação		
Wisconsin	203	46,9
Celsior	229	53,1
Tempo de isquemia fria (minutos)	466±153	
Idade dos receptores	49,2±11,1	
Sexo dos receptores		
Masculino	307	71,1
Feminino	125	28,9
Principal indicação do receptor *		
Hepatocarcinoma em cirrose *	129	29,9
Cirrose etanólica	89	20,6
Cirrose viral C *	40	9,3
Cirrose viral B	9	2,1
Cirrose viral C + etanólica	40	9,3
Cirrose Biliar Primária	27	6,3
Cirrose auto-imune	19	4,4
Colangite esclerosante	10	2,3
Outras	69	15,9
Child-Pugh C	83	19,2
MELD	14,1±5,5	
Tempo operatório (minutos)	333,5±72,9	
Consumos de hemoderivados:		
CE	7,5±5,1	
PFC	26,7±13,0	
Plaquetas	4,9±5,3	
Morbilidade		
Clavien >3	115	26,6
Mortalidade	36	8,3
Complicações hemorrágicas	85	19,6
Complicações vasculares	36	8,3
Complicações biliares	73	16,9
Retransplantes	35	8,1
Reintervenção	66	15,3
Dias de internamento	28,7±19,7	

A sobrevivência global deste grupo de doentes pode observar-se na figura 1: 69,1% aos 5 anos e 62,9% aos 10 anos. O seguimento médio foi de 47,5 + 42,8 meses.

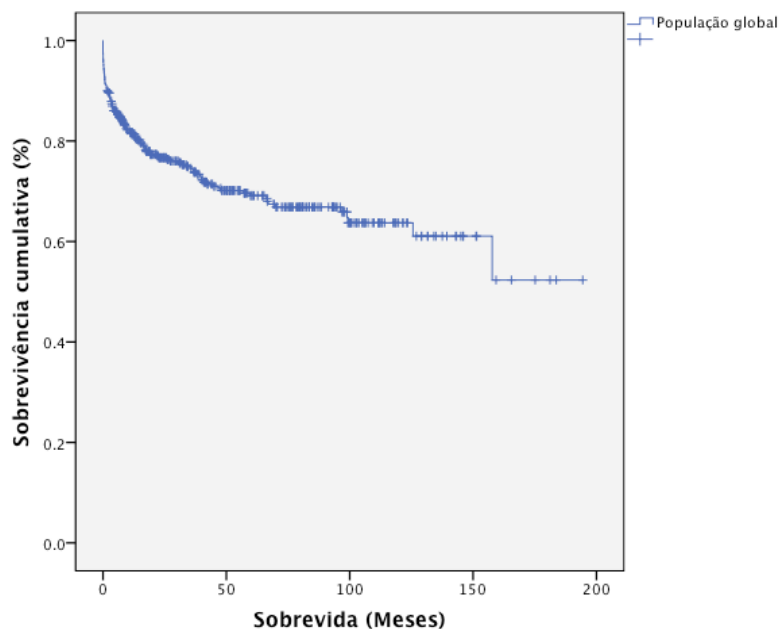


Figura 1. Sobrevivência global nos 432 doentes considerados

Decidimos, então, verificar a influência da introdução do transplante sequencial no programa, a partir de Julho de 2001. Na tabela IV.C.2 estão descritos os dados demográficos, pormenores cirúrgicos e resultados a curto prazo dos grupos 1 (Outubro de 1992 a Junho de 2001) e 2 (Julho de 2001 a Novembro de 2008). A sobrevivência a longo prazo apresenta-se na figura 2.

Estes resultados permitem-nos verificar que na época prévia à introdução do transplante sequencial, a frequência de dadores do sexo masculino era menor (os doentes com PAF não eram nesta época dadores e são na sua maioria homens) e a idade dos dadores substancialmente mais baixa (passámos a aceitar dadores mais velhos);

os receptores eram em média mais jovens na época prévia ao transplante sequencial e a frequência de doentes com hepatocarcinoma era substancialmente menor; a frequência de doentes com CHILD C e o MELD médio eram semelhantes, contudo registaram-se maiores consumos de sangue e derivados na série mais recente. Não houve diferenças após a introdução do transplante sequencial quer em relação à mortalidade quer em relação à morbilidade “major” (Clavien III ou IV). O número de reintervenções foi também semelhante, a par do número de retransplantes. O número de dias de internamento foi equivalente.

Tabela IV.C.2. Demografia, pormenores técnicos e resultados a curto prazo dos doentes na época pré e pós-transplante sequencial. Os resultados estão descritos como média + desvio padrão ou valores absolutos e respectivas percentagens entre parêntesis.

Parâmetro	Out 1992-Jun 2001 (n=115)	Jul 2001-Nov 2008 (n=317)	p
Sexo do dador			
Feminino	31 (27%)	137 (43,3%)	0,001
Masculino	84 (73%)	180 (56,7%)	
Idade do dador	33,3±15,1	41,02±17,7	<0,0001
Dador cadáver	115 (100%)	197 (62,1%)	<0,0001
Dador vivo PAF	0	120 (37,9%)	
Líquido de preservação			
Wisconsin	115 (100%)	81 (25,5%)	<0,0001
Celsior		236 (74,5%)	
Tempo de isquemia fria (minutos)	416±160	459±120	0.099
Idade dos receptores	46,6±11,3	50,1±10,8	0,005
Sexo dos receptores			
Feminino	48 (41,7%)	77 (24,3%)	0,001
Masculino	67 (58,3%)	240 (75,7%)	
Principal indicação do receptor			
Hepatocarcinoma em cirrose	21 (18,3%)	108 (34,1%)	<0,0001
Cirrose etanólica	26 (22,6%)	63 (19,9%)	
Cirrose viral C	12 (10,4%)	28 (8,8%)	
Cirrose viral B	3 (2,3%)	6 (1,9%)	
Cirrose viral C + etanólica	4 (3,5%)	36 (11,4%)	
Cirrose Biliar Primária	17 (14,8%)	10 (3,2%)	
Cirrose auto-imune	6 (5,2%)	13 (4,1%)	
Colangite esclerosante	5 (4,3%)	5 (1,6%)	
Outras	21 (18,3%)	48 (15,1%)	

Tabela IV.C.2 (continuação). Demografia, pormenores técnicos e resultados a curto prazo dos doentes na época pré e pós-transplante sequencial. Os resultados estão descritos como média + desvio padrão ou valores absolutos e respectivas percentagens entre parêntesis.

Parâmetro	Out 1992-Jun 2001 (n=115)	Jul 2001-Nov 2008 (n=317)	p
Child-Pugh C	19 (16,5%)	65 (20,5%)	0,537
MELD	14,6±6,0	13,9±5,3	0,330
Tempo operatório	314,9±63,8	338,6±74,6	0,012
Consumos de hemoderivados:			
CE	5,2±3,4	8,3±5,4	<0,001
PFC	23,7±13,2	27,8±12,7	0,005
Plaquetas	3,8±4,1	5,4±5,6	0,001
Morbilidade Clavien >3	32 (27,8%)	83 (26,2%)	0,486
Mortalidade	7 (6,1%)	29 (9,1%)	0,429
Reintervensões	18 (20,5%)	48 (17,7%)	0,635
Retransplantes	13 (11,3%)	22 (6,9%)	0,155
Dias de internamento	28,2±16,1	28,9±20,9	0,704

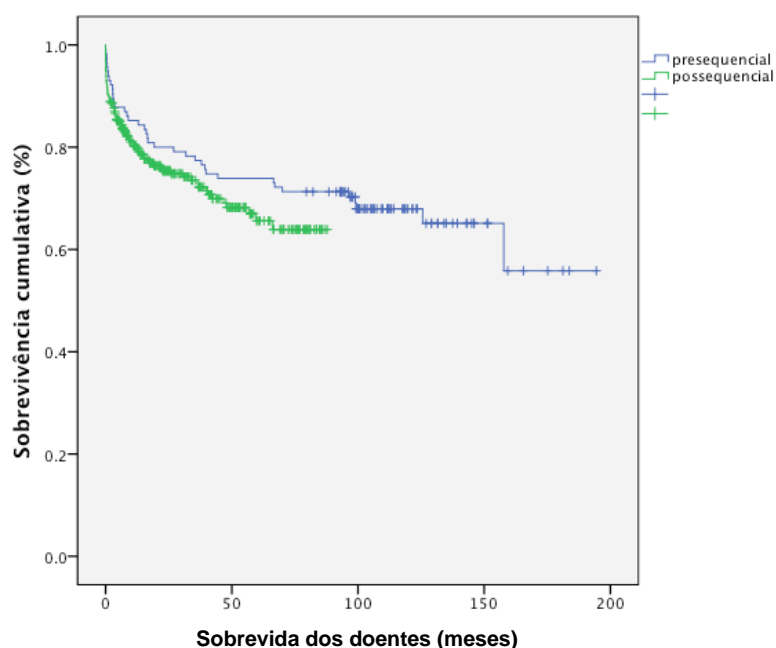


Figura 2. Resultados a longo prazo nas épocas anterior e após introdução do transplante sequencial.

A sobrevivência a longo prazo (fig. 2) não mostrou diferenças com significado estatístico entre os dois grupos, havendo contudo uma diferença em valores absolutos: na época pré-transplante sequencial a sobrevivência foi de 74% aos 5 anos versus 66% após a introdução do transplante sequencial (Log Rank 0.196), o que seguramente está relacionado com o aumento das indicações por hepatocarcinoma.

Após verificarmos que a introdução do transplante sequencial não influenciou os resultados a curto prazo ou a sobrevivência a longo prazo, passamos a centrar-nos, apenas, no grupo de doentes transplantados a partir de Julho de 2001, uma vez que a inclusão dos doentes transplantados antes dessa época poderia introduzir um viés na análise dos dados.

Assim, foram apenas analisados subsequentemente os 317 doentes transplantados a partir de Julho de 2001. Na tabela IV.C.3 comparam-se o grupo de doentes transplantados com fígado de cadáver (Grupo1, n=197), com o grupo de doentes transplantados com fígado de PAF (Grupo 2, n=120).

Tabela IV.C.3. Dados demográficos e resultados a curto prazo em receptores de fígado cadavérico e PAF a partir de Julho de 2001.

Parâmetro	G1: Receptores de fígado cadavérico (n=197, 62,1%)	G2: Receptores de fígado PAF (n=120, 37,9%)	p
Sexo do dador			
Feminino	81 (41%)	55 (45,8%)	
Masculino	116 (58%)	65 (54,2%)	<0,0001
Idade do dador	44.5±21	36,1±9,6	<0,0001
Dador cadáver	197 (100%)	—	
Dador vivo PAF	—	120 (100%)	
Líquido de preservação			
Celsior	118 (59,9%)	118 (98,3%)	
Wisconsin	79 (40,1%)	2 (1,7%)	<0,0001
Tempo de isquemia fria (minutos)	455±129	475±123	0,336
Idade dos receptores	46,9±11,3	55,4±7,6	<0,0001

Tabela IV.C.3 (continuação). Dados demográficos e resultados a curto prazo em receptores de fígado cadavérico e PAF a partir de Julho de 2001.

Parâmetro	G1: Receptores de fígado cadavérico (n=197, 62,1%)	G2: Receptores de fígado PAF (n=120, 37,9%)	p
Sexo dos receptores			
Feminino	50 (25,4%)	27 (22,5%)	0,562
Masculino	147 (74,6%)	93 (77,5%)	
Principal indicação do receptor			
Hepatocarcinoma em cirrose*	53 (26,9%)	55 (45,8%)	0,001*
Cirrose etanólica	39 (19,8%)	24 (20%)	0,377
Cirrose viral C *	19 (9,6%)	9 (7,5%)	
Cirrose viral B	6 (3%)	0	
Cirrose viral C + etanólica	23 (11,7%)	13 (10,8%)	
Cirrose Biliar Primária	6 (3%)	4 (3,3%)	
Cirrose auto-imune	12 (6,1%)	1 (0,8%)	
Colangite esclerosante	4 (2%)	1 (0,8%)	
Doença maligna (excl HCC em cirrose)	4 (2%)	3 (2,5%)	
Outras	31 (15,7%)	10 (8,3%)	
Child-Pugh C	44 (24,9%)	21 (18,8%)	0,144
MELD	15,0±5,6	12,36±4,3	<0,0001
Tempo operatório	334,39±78,9	345,49±66,8	0,247
Consumos de hemoderivados:			
CE	8,9±5,1	7,2±5,6	0,017
PFC	30,24±13,0	23,81±11,3	<0,0001
Plaquetas	6,04±5,96	4,28±5,05	0,005
Morbilidade			
Clavien >3	48 (24,4%)	35 (29,2%)	0,017
Síndrome de "piggyback"	4 (2%)	5 (4,2%)	0,154
Mortalidade	15 (7,6%)	14 (11,7%)	0,231
Reintervenção	27 (13,7%)	21 (17,5%)	0,516
Retransplantes	13 (6,6 %)	9 (7,5%)	0,761
Dias de internamento	28,85±19,84	29,17±22,74	0,902

* A comparação dos doentes com HCC em cirrose foi feita separadamente.

Constatámos que nos receptores de fígado de PAF (G2), quer a idade dos dadores quer o sexo dependem do sexo e idade dos doentes PAF, que são jovens e mais frequentemente do sexo masculino, não havendo diferenças em relação ao tempo de isquémia.

A idade dos receptores foi mais elevada no grupo 2, havendo neste grupo uma maior frequência de doentes com hepatocarcinoma ($P=0.001$) resultante da política de alocação de órgãos da nossa unidade. Apesar da frequência de doentes com CHILD C ser equivalente nos dois grupos, o MELD é mais baixo no G2, resultante da indicação cirúrgica ser colocada pela doença maligna e não pela gravidade da doença hepática subjacente. O tempo operatório foi equivalente no G1 e G2, sendo o consumo de hemoderivados menor no grupo dos doentes que receberam um fígado de PAF. A morbidade maior foi mais elevada em G2, mas a mortalidade, reintervenções, taxa de retransplatação e demora média de internamento foram equivalentes. Nota-se, contudo, uma ligeira tendência, sem significado estatístico, para uma maior mortalidade e taxa de reintervenções. Como se verificará da análise por grupos de diagnóstico, a existência no grupo da cirrose alcoólica, onde em 24 transplantados morreram 4 doentes (16,7%), pode explicar, pela reduzida dimensão da amostra, estes resultados.

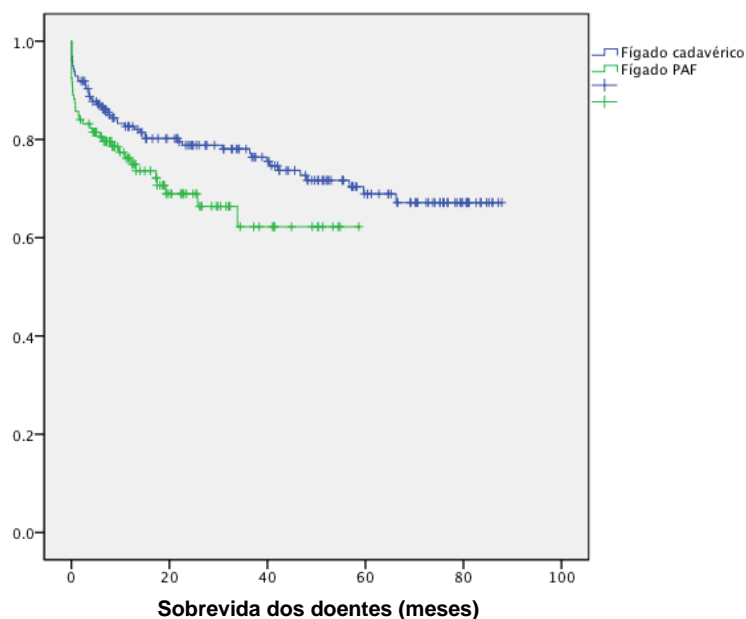


Figura 3. Sobrevivência a longo prazo em 317 doentes transplantados a partir de Julho de 2001.

A sobrevivência a longo prazo encontra-se na fig. 3. As diferenças na sobrevivência (G1, 69% aos 5 anos; G2, 63% aos 5 anos, log rank $P=0,049$) traduzem uma maior mortalidade operatória no grupo G2 e podem, também, reflectir uma maior frequência de doentes com hepatocarcinoma.

Análise por subgrupos

Propomo-nos, agora, avaliar os únicos 3 grupos diagnósticos onde a dimensão da amostra, embora pequena, pode no grupo G2 permitir uma análise comparativa.

Cirrose etanólica

A tabela IV.C.4 mostra os dados demográficos e resultados peri-operatórios dos doentes transplantados por cirrose alcoólica a partir de Julho de 2001 ($n=67$), divididos por grupo 1 (receptores de fígado cadavérico, $n=43$) e grupo 2 (receptores de fígado PAF, $n=24$).

Verificámos que a idade do dador, apesar de menor em G2 em valores absolutos, não tem neste grupo significado estatístico, com tempos de isquémia fria semelhantes. A idade dos receptores é maior no grupo 2 (uma vez que os receptores de PAF são escolhidos em função da idade e patologia de base); a percentagem de doentes com CHILD C é equivalente, apesar do MELD médio ser mais elevado em G1. O consumo de hemoderivados foi mais elevado em G1 e a morbilidade foi semelhante em ambos os grupos, a par dos dias de internamento. Apesar de não haver diferenças em termos estatísticos na mortalidade e nas reintervenções nos dois grupos, os valores absolutos são mais desfavoráveis em G2, o que pode explicar as diferenças em termos de sobrevivência a longo prazo.

Tabela IV.C.4. Resultados do transplante cadavérico / sequencial em 67 receptores com cirrose alcoólica.

Parâmetro	G1: Receptores de fígado cadavérico (n=43, 64,2%)	G2: Receptores de fígado PAF (n=24, 35,8%)	p
Sexo do dador			
Feminino	16 (37,2%)	6 (25%)	0,418
Masculino	27 (62,8%)	18 (75%)	
Idade do dador	42,47±20,9	36,13±11,4	0,128
Dador cadáver	—	—	
Dador vivo PAF	43 (100%)	24 (100%)	
Líquido de preservação			
Celsior	27 (62,8%)	24 (100%)	0,001
Wisconsin	16 (37,2%)		
Tempo de isquemia fria (minutos)	489,50±137,36	461,67±120,52	0,665
Idade dos receptores	49,01±7,97	56,31±4,6	<0,0001
Sexo dos receptores			
Feminino	6 (14%)	4 (16,7%)	0,737
Masculino	37 (86%)	20 (83,3%)	
Child-Pugh C	13 (19,4%)	7 (10,4%)	0,588
MELD	15,85±4,6	13,08±5,6	0,039
Tempo operatório	352,73±84,8	324,78±79,3	0,679
Consumos de hemoderivados:			
CE	9,19±5,4	6,96±3,6	0,048
PFC	30,14±12,9	24,5±10,13	0,053
Plaquetas	6,44±5,8	5,21±,9	0,416
Morbilidade			
Clavien >3	10 (23,3%)	5 (20,8%)	0,102
Mortalidade	4 (9,3%)	4 (16,7%)	0,443
Reintervenções	6 (14%)	6 (25%)	0,324
Retransplantes	2 (4,7%)	1 (4,2%)	1,0
Dias de internamento	33,87±25,86	26,05±14,28	0,137

A fig. 4 mostra a sobrevivência global e do enxerto para os doentes com cirrose etanólica transplantados com fígado cadavérico ou fígado PAF. A sobrevivência global dos doentes transplantados com fígado cadavérico foi de 72% aos 5 anos versus 63% para os doentes transplantados com fígado PAF (log rank 0.100). A sobrevivência do

enxerto foi de 68% aos 5 anos em G1 versus 63% em G2 (log rank 0,254). A diferença entre as curvas, apesar de não ter significado estatístico, é sobretudo relevante na primeira fase da curva, mostrando a influência de uma maior mortalidade perioperatória em G2.

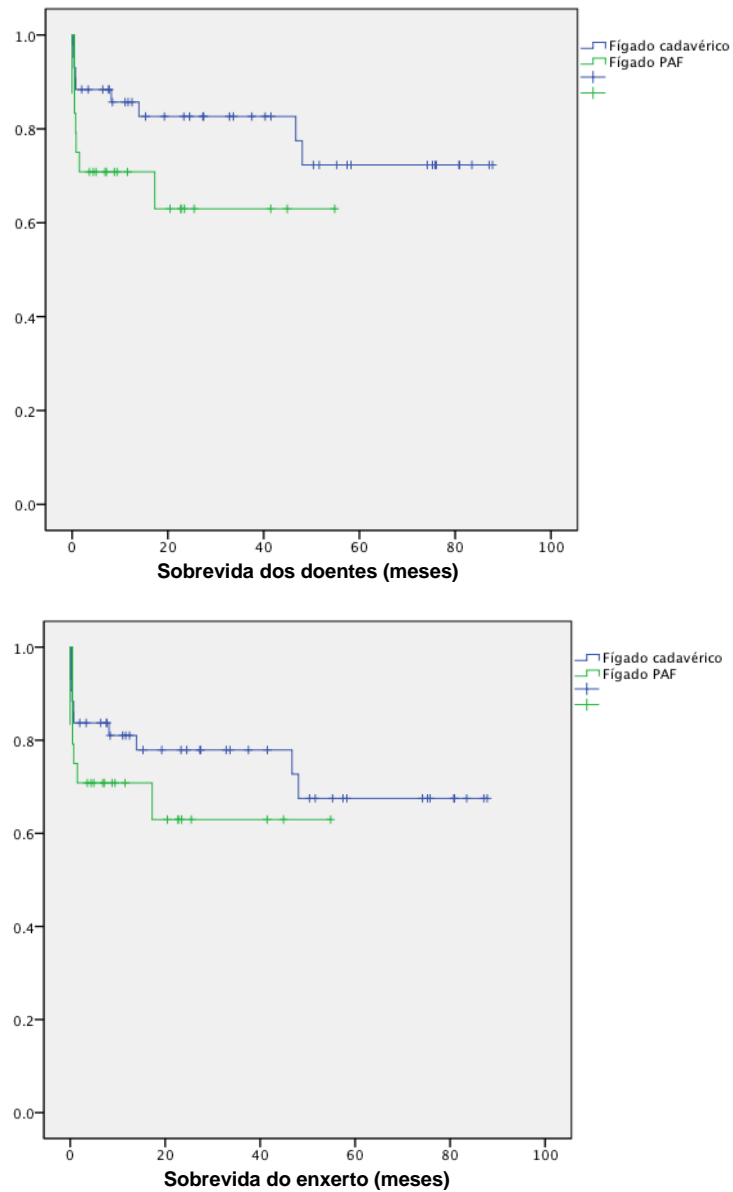


Figura 4. Sobrevivência dos doentes e do enxerto para doentes com cirrose etanólica transplantados com fígado cadavérico ou fígado de doente PAF.

Cirrose por VHC

Para a análise dos doentes com cirrose a VHC (n=61), considerámos apenas os doentes com o diagnóstico de cirrose a VHC associada ou não a consumo etanólico.

Os dados demográficos e resultados a curto prazo apresentam-se na tabela IV.C.5.

Mais uma vez estamos limitados pela dimensão da amostra. Podemos observar que o sexo, idade e tempos de isquemia fria são semelhantes em ambos os grupos. No entanto, parece haver uma diferença em termos absolutos na idade dos dadores, mais baixa em G2 mas, ainda, sem significado estatístico. A idade dos receptores é mais alta em G2, consequência da alocação de órgãos PAF a doentes mais idosos.

O grau de disfunção hepática, traduzido pelo MELD médio e pela frequência de doentes CHILD C, é equivalente nos dois grupos, bem como a frequência de doentes com consumo etanólico associado.

Relativamente aos aspectos técnicos, verificamos um maior consumo de hemoderivados em G1 (plasma fresco congelado e concentrado plaquetário), sendo os tempos operatórios, reintervenções, morbilidade *major*, mortalidade e dias de internamento semelhantes.

A sobrevivência estratificada por receptores de fígado cadavérico ou fígado PAF encontra-se representada na fig. 5. A sobrevivência global aos 5 anos é de 73% para G1 e de 83% para G2 (log rank 0,345); a sobrevivência do enxerto aos 5 anos é de 66% para G1 e de 83% para G2 (log rank 0,151). Apesar das diferenças não terem significado estatístico, parece haver um claro afastamento das curvas a favorecer os doentes que receberam um fígado de doente com PAF.

Tabela IV.C.5. Doentes transplantados por cirrose a VHC a partir de Julho de 2001: G1, receptores de fígado cadavérico; G2, receptores de fígado PAF.

Parâmetro	G1: Receptores de fígado cadavérico (n=41, 67,2%)	G2: Receptores de fígado PAF (n=20, 32,8%)	p
Sexo do dador Feminino Masculino	17 (41,5%) 24 (58,5%)	10 (50%) 10 (50%)	0,590
Idade do dador	41,83±17,9	35,35±9,4	0,081
Dador cadáver Dador vivo PAF	41 (100%) —	— 20 (100%)	
Líquido de preservação Celsior Wisconsin	19 (46,3%) 22 (53,6%)	18 (90%) 2 (10%)	0,003
Tempo de isquemia fria (minutos)	419±126	452±98	0,520
Idade dos receptores	46,93 + 8,94	54,97 + 6,61	<0,0001
Sexo dos receptores Feminino Masculino	7 (17,1%) 34 (82,9%)	5 (25%) 15 (75%)	0,505
Child-Pugh C	12 (33,3%)	4 (22,2%)	0,409
MELD	15,63±6,09	14,37±4,76	0,406
Consumo etanólico associado	23 (56,1%)	12 (60%)	0,767
Tempo operatório	327,68±79,66	334,29±52,69	0,750
Consumos de hemoderivados: CE PFC Plaquetas	9,15±4,56 31,48±11,28 7,48±6,10	8,00±6,95 24,30±10,86 4,50±4,18	0,508 0,022 0,031
Morbilidade Clavien >3	11 (26,8%)	6 (30%)	0,791
Mortalidade	6 (14,6%)	2 (10%)	1,00
Reintervenção	5 (12,2%)	1 (5%)	0,653
Retransplantes	5 (12,2%)	0	0,162
Dias de internamento	30,13±20,57	32,70±19,38	0,639

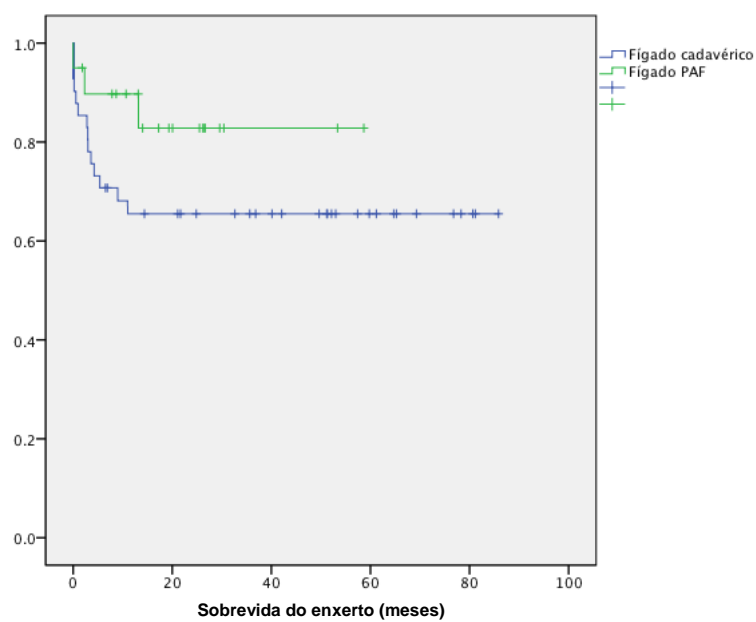
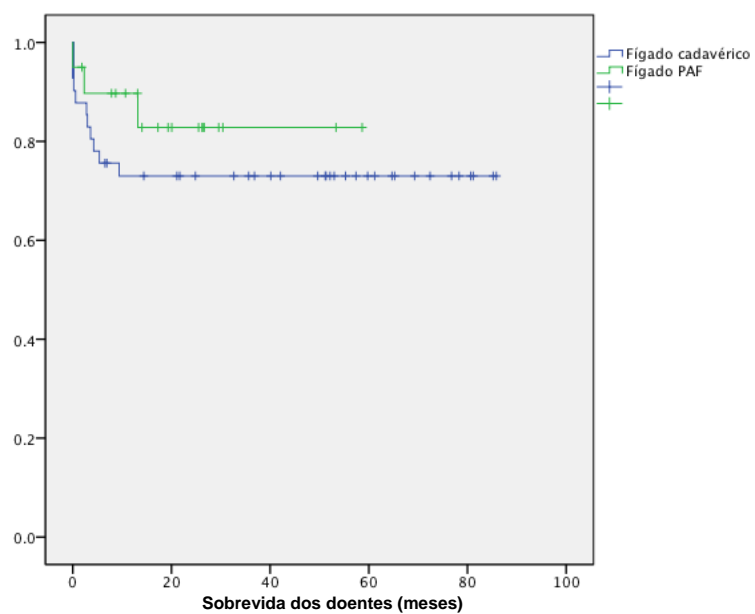


Figura 5. Sobrevivência global e do enxerto em doentes transplantados por VHC com fígado cadavérico (G1, n=41) e fígado PAF (G2, n=20)

Hepatocarcinoma em cirrose

Os dados demográficos, técnicos e resultados a curto prazo da comparação dos doentes transplantados por hepatocarcinoma em cirrose (n=108) encontram-se na tabela IV.C.6.

Tabela IV.C.6. Dados relativos a 108 doentes transplantados por hepatocarcinoma em cirrose a partir de Julho de 2001, receptores de fígado cadavérico (G1, n=53) e receptores de fígado PAF (G2, n=55)

Parâmetro	G1: Receptores de fígado cadavérico (n=53, 49,1%)	G2: Receptores de fígado PAF (n=55, 50,9%)	p
Sexo do dador			
Feminino	18 (34%)	27 (49,1%)	0,111
Masculino	35 (66%)	28 (50,9%)	
Idade do dador	49,38±22,62	35,64±8,99	<0,0001
Dador cadáver	53	—	
Dador vivo PAF	—	55	
Líquido de preservação			
Celsior	34 (64%)	55 (100%)	<0,0001
Wisconsin	19 (36%)	—	
Tempo de isquemia fria (minutos)	408±69	420±115	0,375
Idade dos receptores	50,81±9,39	56,44±7,26	0,001
Sexo dos receptores			
Feminino	8 (15,1%)	6 (10,9%)	0,517
Masculino	45 (84,9%)	49 (89,1%)	
Child-Pugh C	4 (7,5%)	7 (12,7%)	0,612
MELD	11,59±4,06	11,09±3,51	0,520
Infecção VHC associada	22 (41,5%)	23 (41,8%)	0,605
Estadiamento CHC			
Critérios de Milão			0,453
Critérios de S. Francisco	39 (73,5%)	45 (81,8%)	
Fora dos Critérios de S. Francisco	6 (11,3%)	6 (10,9%)	
	8 (15,1%)	4 (7,3%)	
Tempo operatório	320,14±68,0	345,87±63,79	0,080

Tabela IV.C.6 (continuação). Dados relativos a 108 doentes transplantados por hepatocarcinoma em cirrose a partir de Julho de 2001, receptores de fígado cadavérico (G1, n=53) e receptores de fígado PAF (G2, n=55)

Parâmetro	G1: Receptores de fígado cadavérico (n=53, 49,1%)	G2: Receptores de fígado PAF (n=55, 50,9%)	p
Consumos de hemoderivados:			
CE	8,42±4,86	7,40±5,94	0,333
PFC	28,23±14,80	23,42±12,40	0,700
Plaquetas	4,77±5,50	3,96±4,99	0,810
Morbilidade Clavien >3	9 (16,9%)	17 (30,9%)	0,052
Mortalidade	2 (3,8%)	6 (10,9%)	0,157
Reintervenções	6 (11,3%)	9 (16,4%)	0,449
Retransplantes	2 (3,8%)	5 (9,1%)	0,438
Dias de internamento	21,47±8,80	28,66±25,37	0,057

Mais uma vez constatamos que os doadores foram mais jovens no G2, com um tempo de isquémia fria semelhante. Quanto aos receptores, verificamos que o CHILD, MELD e a frequência de doentes infectados com VHC foi equivalente, assim como o estadiamento do CHC nos dois grupos. No entanto os receptores em G2 foram significativamente mais velhos. Do ponto de vista técnico, não houve diferenças nos tempos operatórios, nem no consumo de hemoderivados (em ambos os casos uma tendência para algum benefício em G2). Finalmente, apesar de não haver diferenças estatisticamente significativas quanto à mortalidade, reintervenções e dias de internamento, parece haver uma “quase significância” desfavorecendo G2 quanto à morbilidade major neste grupo de doentes.

A sobrevivência global de todo o grupo, representada na fig. 6, mostra uma sobrevivência aos 5 anos de 60% para os doentes dentro dos critérios de Milão, 58% acima dos critérios de Milão mas dentro dos de São Francisco e 0% para os situados acima dos critérios de São Francisco. A sobrevida livre de doença foi de 58% para doentes dentro

dos critérios de Milão e de São Francisco e 0% acima destes. A sobrevida do enxerto (fig. 6ª) foi de 56% para os doentes dentro dos critérios de Milão, 58% acima dos critérios de Milão mas dentro dos de São Francisco e 0% acima destes.

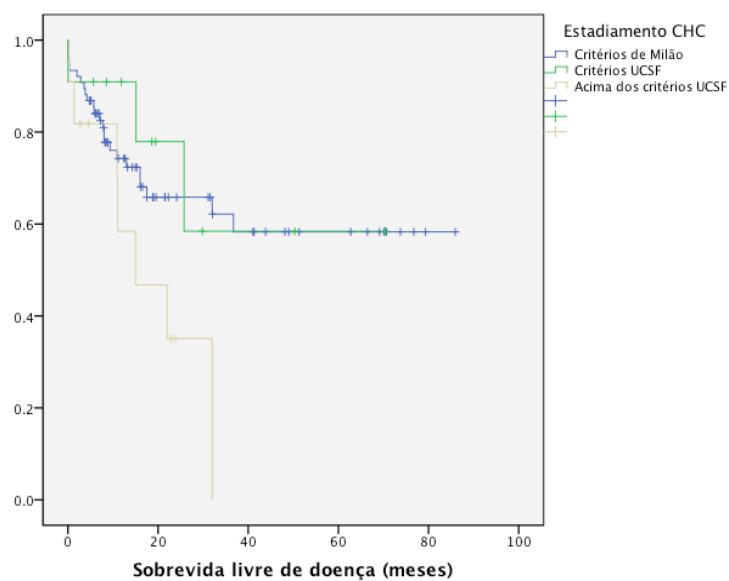
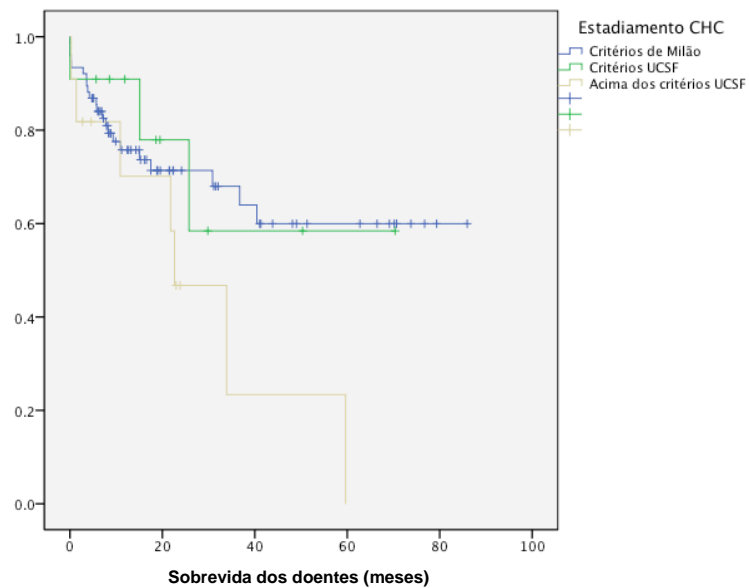


Figura 6. Sobrevivência global e livre de doença nos doentes transplantados por CHC em cirrose a partir de Julho de 2001.

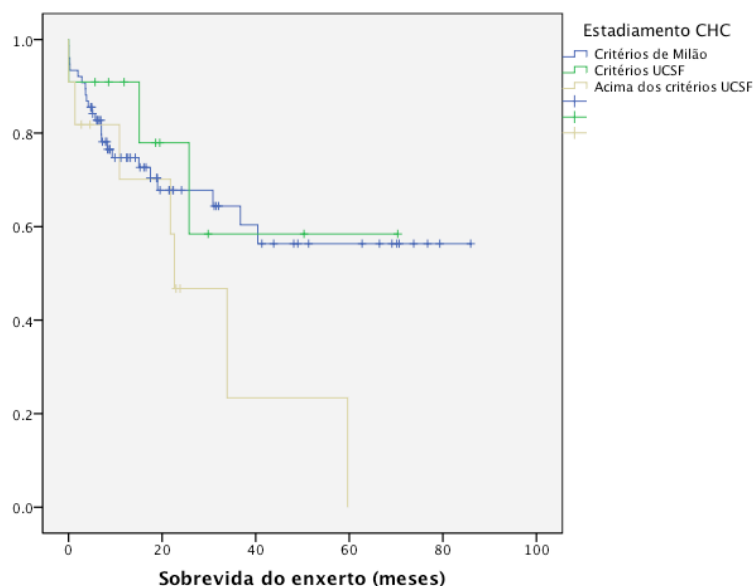


Figura 6a. Sobrevida do enxerto nos doentes transplantados por CHC em cirrose a partir de Julho de 2001.

Focando-nos, apenas, nos doentes dentro dos critérios de Milão ($n=84$; 77,8%) verificámos que a sobrevivência global foi de 58% para os doentes que receberam fígado cadavérico (G1) e de 70% para os que receberam um fígado PAF (G2) ($p=0,818$); a sobrevida livre de doença foi de 58% para G1 e 62% para G2 ($p=0,892$); a sobrevida do enxerto foi de 58% para G1 e 60% para G2 ($p=0,135$), não havendo assim diferenças a longo prazo com a adopção do transplante sequencial para a estratégia terapêutica preferencial para estes doentes.

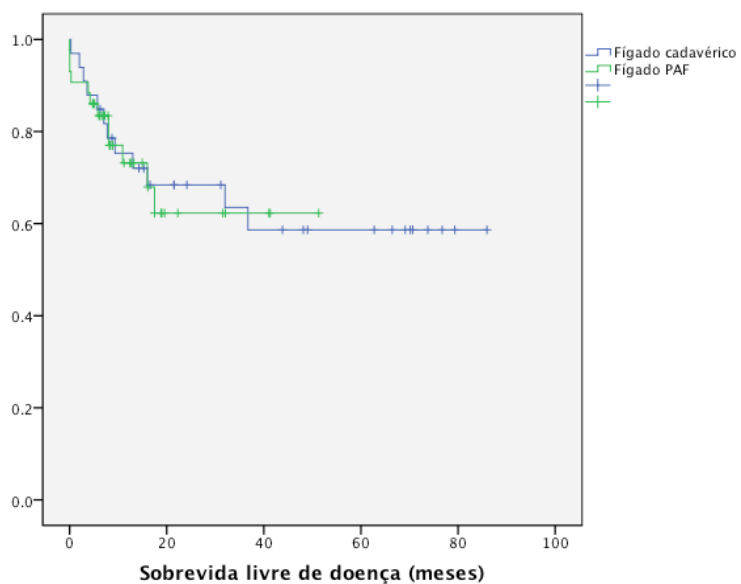
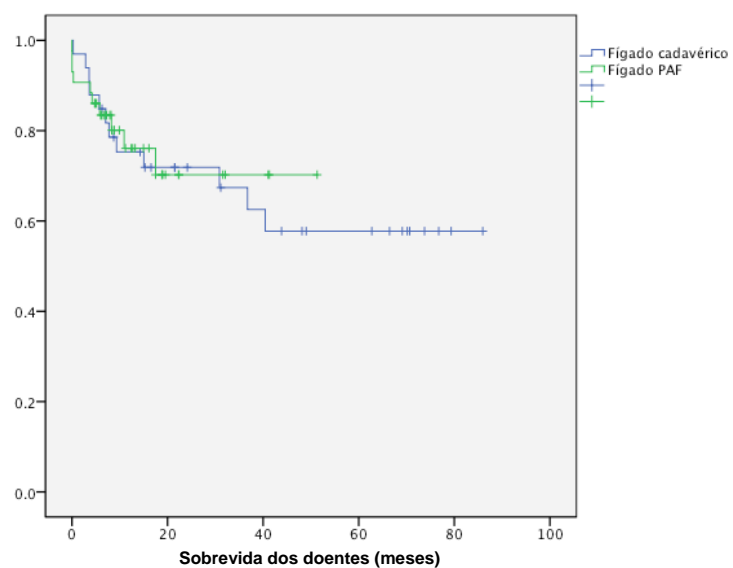


Figura 7. Comparação entre doentes transplantados por hepatocarcinoma em cirrose dentro dos critérios de Milão que receberam fígado cadavérico (n=39) ou fígado PAF (n=45) a partir de Julho de 2001.

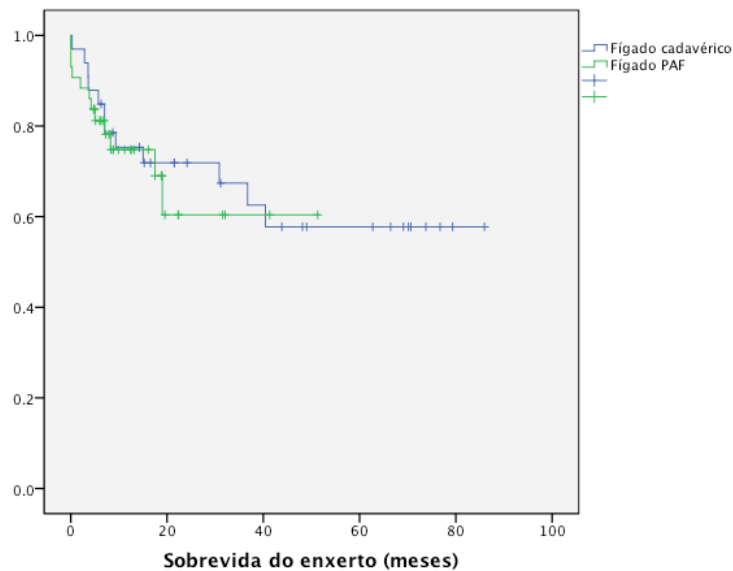


Figura 7a. Sobrevivência do enxerto nos doentes transplantados por hepatocarcinoma em cirrose dentro dos critérios de Milão que receberam fígado cadavérico (n=39) ou fígado PAF (n=45) a partir de Julho de 2001.

1. Wigg A, de Silva M, Teo M et al. Persistent posttransplantation ascites caused by an occult piggyback syndrome. Liver Transpl 2009; 15: 992-993.
2. Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation? J Hepatol 2005; 42: 448-456.

V. DISCUSSÃO GERAL

Este trabalho demonstra que a técnica por nós criada é exequível, não prejudica o dador PAF e permite resultados semelhantes à transplantação com fígado de cadáver.

O elemento fundamental centra-se na técnica de “duplo piggyback”, cuja co-autoria pertence ao proponente e que trouxe um conjunto de questões novas nesta área do saber. Fundamentalmente, foi possível o transplante de fígados explantados dos doentes com PAF sem alterar a técnica ideal no dador. Este trabalho levanta porém um conjunto de novas questões, de natureza ética, que extravasam o âmbito técnico. Estas questões centram-se na utilização de um fígado PAF portador de um defeito congénito e na repercussão que pode a longo prazo ter para o receptor. Apesar de este assunto não ser o tema central desta tese nem ser aqui objecto de uma análise profunda, no caso de não se conseguir demonstrar as potencialidades da utilização deste tipo de órgãos, independentemente do papel da transplantação hepática na doença PAF, todo o pressuposto do nosso trabalho seria colocado em causa.

1. Transplante sequencial com a técnica de “duplo piggyback” e o dador PAF

Quando se remove o fígado em conjunto com a veia cava retro-hepática, interrompe-se de forma drástica e imediata todo o retorno venoso ao coração direito. Esta interrupção pode implicar graves perturbações hemodinâmicas incompatíveis com a vida. A maioria dos doentes hepáticos crónicos em estágio terminal não tolera esta interrupção sem auxílio da utilização de um bypass veno-venoso extra-corporal (cavo-porto-axilar ou jugular)^[1,2]. Se isto é verdade para os doentes hepáticos crónicos com hipertensão portal e shunts porto-cava espontâneos, ainda é mais evidente para os doentes PAF sem hipertensão portal, em que esta interrupção provoca grande instabilidade hemodinâmica, agravada pela disautonomia provocada pela doença^[3-6]. Apesar de em todos os doentes PAF candidatos ao transplante ser aplicado um pacemaker pré-operatório, pela imprevisi-

bilidade de graves acontecimentos hemodinâmicos associados à pouca eficácia das drogas^[6], é, praticamente, aceite em todos os centros que é desaconselhável realizar o transplante hepático em doentes PAF pela técnica clássica sem recurso a bypass veno-venoso extra-corporal. No entanto, a hepatectomia total com preservação da veia cava retro-hepática (técnica de “piggyback”), com ou sem anastomose porto-cava temporária, assegura um retorno venoso ao coração direito que dispensa o bypass extra-corporal.

Num estudo realizado por Sakai e col.^[7], de Pittsburgh, foi comparado o resultado do transplante em função da técnica utilizada: ressecção da veia cava retrohepática com bypass veno-venoso e “piggyback” com ou sem bypass arteriovenoso. Estes autores observaram que a técnica de “piggyback” requereu menos transfusões e uma melhor sobrevida do recipiente e do enxerto. Na técnica de “piggyback” os tempos de isquemia quente e operatório foram inferiores.

Khan e col.^[8] de Birmingham, compararam igualmente, a técnica de “piggyback” com a técnica de ressecção da veia cava retrohepática e utilização do bypass venovenoso. Os doentes sujeitos à técnica de “piggyback” requereram menos tempo de ventilação, e menos utilização de componentes sanguíneos e hemoderivados, embora os resultados a longo prazo não fossem diferentes.

Reddy e col.^[9] de Lexington, EUA, referem que em 1997 modificaram a técnica cirúrgica utilizada, da clássica para “piggyback” e analisam os resultados obtidos. Em consonância com os autores anteriormente referidos, observaram igualmente uma redução na utilização de componentes sanguíneos e hemoderivados, dos tempos de isquemia e do tempo operatório e da estadia na UCI. A sobrevivência dos recipientes aumentou de 82% para 95% no primeiro ano e do enxerto de 78% para 92%. Os custos por doente foram reduzidos em cerca de 15000 USD¹.

Autores como Hoffman e col.^[10] num artigo de opinião referem que deve ser limitada a utilização da técnica clássica em favor da técnica de “piggyback”. Noutra vertente técnica relacionada, Escobar e col.^[11]

¹ USD, dólares dos Estados Unidos da América.

estudaram a influência da técnica de explante do fígado na estabilidade hemodinâmica, na comparação de doentes com PAF sujeitos a bypass venovenoso e com a técnica de “piggyback”. A incidência de eventos cardiovasculares foi semelhante em ambos os grupos, bem como a sobrevivência ao primeiro, 3.º e 5.º ano (97%, 93% e 93%). Os autores concluem que a técnica de “piggyback” pode ser efectuada de forma segura nestes doentes, sem influenciar o perfil hemodinâmico.

A técnica de “piggyback”, sem recurso a bypass extra-corporal, deverá portanto ser a ideal nos doentes PAF e, por razões éticas, deve ser mantida nestes doentes independentemente do seu fígado poder ser ou não utilizado no transplante sequencial.

Quando o transplante hepático sequencial foi realizado pela primeira vez no mundo^[12], o doente PAF viu alterada a sua técnica de hepatectomia (de “piggyback” para clássico) para que o seu fígado pudesse ser utilizado no receptor. Foi isso que o nosso grupo não aceitou tendo mantido no dador PAF a técnica “piggyback”, o que nos obrigava a transplantar o fígado de PAF assim colhido pela mesma técnica. É por essa razão que a nossa técnica se chama de “duplo piggyback” e foi apresentada pela primeira vez ao mundo em forma de poster^[13] em Chicago, no VIII Congresso Anual da International Liver Transplantation Society. Neste trabalho reportaram-se os primeiros seis casos da experiência mundial. As alterações técnicas que foram necessárias introduzir, nomeadamente o “trabalho de banca” e a criação de um conduto venoso que permitisse escoar o sangue do fígado através das veias supra-hepáticas e que constitui a verdadeira inovação da nossa técnica, foram pormenorizadamente descritas no capítulo “material e métodos”, na secção de técnica cirúrgica.

Uma vez esclarecida e fundamentada a nossa opção técnica já seguida noutros centros^[14-18], atestando a sua reprodutibilidade, passamos a avaliar as consequências desta opção nos dadores PAF.

Os resultados da nossa experiência apresentados no capítulo IV demonstram um aspecto essencial para o nosso programa: os doentes PAF ao doarem o fígado para transplante sequencial segundo a técnica de “duplo piggyback” não são prejudicados, quer a curto quer a longo prazo.

O valor desta observação não se resume, portanto, a aspectos meramente éticos. Existem dados cirúrgicos técnicos que têm de ser levados em conta e outros factores relacionados com a própria doença PAF que merecem algumas considerações. Neste ponto interessa relembrar as características particulares destes doentes: Não existe hipertensão portal, nem perturbações graves da coagulação e são, na sua maioria, doentes jovens e magros, o que torna a fase da hepatectomia total muito facilitada, que na maioria dos casos consegue realizar-se sem recurso a transfusão sanguínea, pelo facto de a hemorragia ser mínima. Muitos destes doentes são transplantados com utilização de componentes sanguíneos e hemoderivados em menor quantidade (no caso do nosso centro 19% dos doentes PAF não necessitaram de aporte transfusional no período peri-operatório).

Quando comparamos o grupo de doentes PAF que foram dadores com os que não foram, verificamos que ambos são comparáveis em relação ao sexo, presença de neuropatia, disautonomia e função renal. Há no entanto diferenças significativas em relação à idade (os PAF dadores eram mais jovens), causa de morte dos dadores (maior frequência de traumatismos crânio-encefálicos nos PAF não dadores, o que corresponde à evolução da epidemiologia dos dadores nos últimos 20 anos em Portugal), e como esperado, dado que os que não foram dadores corresponderam em grande percentagem (74%) à nossa experiência inicial e anterior a 2001, estes doentes tinham mais tempo de sintomatologia ($2,96 \pm 0,15$ versus $4,25 \pm 0,34$ anos, $P=0.001$). Verificou-se, também, que o líquido de preservação utilizado era em 87% dos casos a solução de Wisconsin, que, posteriormente, foi alterado para a solução de Celsior em finais de 2003.

Para a comparação dos resultados a curto prazo, considerámos apenas os doentes PAF transplantados a partir de Julho de 2001, uma vez que nesta época poderiam, também, ter sido dadores e não o terão sido por razões logísticas e de falta de experiência da equipe cirúrgica. Aqui, a única diferença que verificamos é que a idade dos doentes PAF que não foram dadores é superior à dos que foram ($35,2 \pm 0,6$ versus $41,7 \pm 0,6$ anos, $p=0.003$), o que é explicado pelo facto de seleccionarmos os doentes PAF mais jovens para dadores. Na análise dos resultados a

curto prazo, pode ser constatado que não há diferenças entre os grupos em relação ao tempo cirúrgico, consumo de hemoderivados, tempo de isquemia fria, complicações ou mortalidade.

Um dos aspectos técnicos mais relevantes na transplantação de doentes PAF é a elevada incidência de trombose da artéria hepática no pós transplante imediato, facto que foi pela primeira vez demonstrado pelo nosso grupo em 2009^[19], trabalho que está incluído nesta tese. Também em relação a este problema se verificou, conforme se demonstra nos nossos resultados, que o facto de um doente PAF ser dador não causou um aumento da incidência de trombose arterial precoce (11,6% versus 5%).

Quando analisamos os resultados a longo prazo, apesar de nenhuma série mundial desta doença se poder comparar à nossa, não podemos, no entanto, deixar de mencionar os resultados de outros centros com experiência em transplantação por PAF. Muller e col.^[20] descrevem 2 casos de transplante hepático por doença PAF com mutação Ala36Pro, não encontrada na nossa série. Nestes 2 casos os resultados não foram bons, falecendo os doentes antes do final do primeiro ano. Sharma e col.^[21] da clínica Mayo, realizaram uma comparação de resultados de doentes transplantados por PAF, constituindo 1 grupo com doentes com a mutação MET30 (a prevalente na nossa série e em Portugal) com outro com outro tipo de mutações, num total de 15 doentes, todos realizados entre 1990 e 2000. A sobrevivência dos doentes com TTR Met30 ao ano 1 e 3 foi de 100%, enquanto que os restantes apresentaram sobrevivência de 100% e 85% respectivamente. Bittencourt e col.^[22], relatam a sua experiência de um centro de transplantação de São Paulo, Brasil. A sua série é representada por 24 doentes, com sobrevivência de 70% e 58% aos 1 e 5 anos respectivamente. Note-se que nesta série registaram-se 3 casos de trombose da artéria hepática.

Importa ainda aqui fazer referência ao registo mundial da PAF (www.fapwtr.org). A última atualização, Dezembro de 2010, incluía 74 centros em 19 países, em que Portugal, ocupa a primeira posição em número de doentes transplantados (911/1917), sendo que nessa altura

o nosso centro já era o líder mundial na transplantação por PAF com 330 casos.

Neste registo, a sobrevivência global dos doentes aos 5 anos é de 82%. Os resultados do nosso centro mostram uma sobrevida global média por PAF de $149 \pm 6,3$ meses, com 85% de sobreviventes aos 5 anos e 77% aos 10. Aliás, na comparação dos nossos resultados a longo prazo observou-se, mesmo, uma tendência para uma melhor sobrevida, embora sem atingir valor estatisticamente significativo, no grupo dos doentes com PAF que foram dadores na série total. Esta diferença torna-se mais evidente e com significado estatístico se comparados apenas os doentes de PAF dadores e não dadores transplantados depois de Julho de 2001. No entanto, depois da introdução do programa sequencial no nosso centro, apenas 20 doentes PAF acabaram, por várias razões, por não ser dadores, pelo que a dimensão da amostra neste grupo pode contribuir para esta inesperada conclusão. Para esta melhoria ligeira dos resultados, podemos levantar algumas hipóteses. Em primeiro lugar, o nosso grupo de doentes PAF não dadores corresponde, grosso modo, a épocas mais precoces da nossa experiência, mas com o decorrer do tempo, a técnica cirúrgica e a própria equipa cirúrgica estabilizaram, levando uma maior uniformização dos procedimentos meramente técnicos. Por outro lado, poderíamos admitir que a hepatectomia do doente PAF dador tenha sido efectuada com um cuidado técnico redobrado, para não lesar o fígado, ao contrário do que era feito quando o fígado PAF explantado seria para uso exclusivo da Anatomia Patológica.

Deve ser salientado que qualquer destas hipóteses podem servir para explicar as complicações a curto prazo, mas não parecem ser suficientes para justificar a conclusão mais importante, isto é, a tendência de melhoria dos resultados a longo prazo. Os nossos dados mostram que os doentes PAF não dadores eram mais velhos que os doentes PAF dadores, atingindo significado estatístico, particularmente depois de 2001. Esta constatação, associada ao facto de o tempo de evolução da doença ser superior nos doentes PAF não dadores, pode explicar as diferenças a longo prazo.

Em conclusão, no nosso Centro, os doentes para-amiloidóticos são transplantados com a mesma técnica quer sejam ou não dadores (conceito de órgão livre – Roy Calne^[23]). Na comparação dos 2 grupos de doentes PAF, não se observaram diferenças estatisticamente significativas, quer nos resultados a curto prazo, quer nos resultados a longo prazo. Assim, o facto de um doente PAF doar o seu fígado para um transplante sequencial pela técnica de “piggyback”, não suscita qualquer dilema ético, na perspectiva dos portadores da doença.

2. Transplante sequencial com a técnica de “duplo piggyback”: resultados a curto prazo no receptor

Na primeira parte desta discussão, ficou demonstrado que a técnica por nós criada é exequível e que os doentes PAF, pelo facto de serem dadores, não são prejudicados com esta técnica.

Analisemos, agora, os resultados nos receptores que receberam um fígado de um doente com PAF. No nosso centro, são candidatos a receber um fígado PAF, tal como previamente descrito, todos os doentes, independentemente da idade, com tumores malignos primários ou secundários; doentes com mais de 50 anos com doença hepática terminal benigna; todos os doentes, independentemente da idade, co-infectados com VIH e situações de hepatite fulminante, onde o único fígado disponível seja um fígado de PAF.

Para a análise dos resultados a curto prazo (pós-operatório imediato), foram seleccionados 168 doentes transplantados entre 2005 e 2008, segundo a metodologia descrita no capítulo IV.B.. Neste estudo foram identificadas novas variáveis, até agora não descritas na literatura, que se associaram de forma independente e com significância estatística, como a hemorragia pós operatória e a disfunção de enxerto, dois determinantes importantes da morbilidade e mortalidade pós-operatória destes doentes. O facto de os receptores de fígado PAF apresentarem menos complicações deve ser, a partir de agora, factor a ter em conta na decisão da utilização destes fígados.

Todo o fígado que é transplantado sofre uma lesão aguda na qual intervêm diversos factores, desde a isquémia a alterações do dador cadáver à lesão de reperfusão, que podem influenciar a qualidade do pós-operatório imediato^[24,25]. Neste estudo, a incidência de disfunção de enxerto nos receptores de fígado cadavérico foi de 18%, semelhante à descrita na literatura, quer utilizando os critérios de Ploeg-Maring^[24,25] ou outros alternativos^[26]. Contudo, a incidência de disfunção de enxerto nos receptores de fígado PAF foi bastante inferior (5,2%), bem como a incidência de lesão de preservação, que no estudo de Howard et al.^[26] se associou a uma incidência mais elevada de rejeição precoce e perda de enxerto.

A lesão de enxerto durante a transplantação hepática é de natureza multifactorial, dependendo de variáveis dos dadores e dos receptores^[26]. No dador cadáver a lesão hepática ocorre ainda antes da morte cerebral, como resultado da instabilidade hemodinâmica, hipoxia/isquémia de órgãos, acidose e inflamação sistémica^[27]. A morte cerebral adiciona ainda alguns efeitos deletérios no enxerto como causa da chamada “tempestade adrenérgica” por disfunção disautonómica e desintegração rápida do eixo hipotalâmico-hipofisário, disfunção endócrina, disfunção celular difusa em função dos fenómenos de apoptose e acidose láctica^[27]. Feng e col.^[28] identificaram sete características dos dadores associados à disfunção e perda de enxerto num modelo de regressão multivariada, criando o conceito de índice de risco contínuo do dador. Incluem três características demográficas do dador (idade, raça e peso), duas relacionadas com a causa de morte (acidente vascular cerebral ou anóxia, morte não traumática), o tipo de morte do dador (doação em coração parado), e a utilização de enxertos parciais (split liver).

No nosso estudo a idade dos dadores PAF foi inferior aos dadores cadavéricos (34.5±7.8 anos vs. 47.8±16.6 anos, $p < 0.001$ e, apenas, um pequeno número deles tinha uma idade superior a 40 anos (18.2%). A associação da idade do dador com a morbilidade pós operatória do transplante hepático é, já, bem conhecida da literatura^[29]. Por outro lado, no grupo de dadores cadavéricos observou-se uma elevada proporção de causas de morte não traumáticas (57.1%). Reconhecidamente, as

causas de morte cerebral não traumáticas associam-se a um aumento de 16% a 20% de disfunção de enxerto^[29]. Nesta avaliação de risco, os dados do estudo aqui apresentado sugerem que a doação de fígado PAF é um factor protector que não foi considerado na avaliação de risco de Feng^[28]. No transplante sequencial ou dominó, o fígado, anatómica e funcionalmente normal, é colhido em condições óptimas de um dador vivo jovem, clinicamente e hemodinamicamente estável e transplantado, habitualmente, noutro doente no mesmo centro. O efeito nocivo de algumas condições adversas, tais como a instabilidade hemodinâmica e a morte cerebral, contribuem decisivamente para a redução da morbilidade observada. Para além disso o transplante sequencial associou-se a um tempo de isquémia fria mais reduzido, quantificado neste estudo em cerca de 1 hora menos. Este menor tempo de isquémia fria é condicionado, principalmente, por questões do foro logístico e é mais um factor a influenciar positivamente a qualidade da função de enxerto no pós-operatório^[28]. Por cada hora adicional de isquémia fria foi associado um aumento adicional de 1% no risco de perda de enxerto no estudo apresentado por Feng^[28].

Analizando as variáveis relacionadas com os receptores de fígados PAF e pelos critérios de alocação do nosso centro em doença benigna, estes pertenciam a um grupo etário mais elevado que os receptores de fígado cadavérico (56.5 ± 7.2 anos vs. 48.6 ± 10.5 anos, respectivamente). Saliente-se, contudo, que os dados referidos na literatura apontam para que os receptores com idades compreendidas entre os 55 e os 65 anos de idade não apresentam disfunção de enxerto superior relativamente a populações mais jovens^[28]. Mesmo assim, deve-se realçar que a proporção de doentes com carcinoma hepatocelular (CHC) foi maior nos receptores de fígados PAF, numa população em estudo em que todos os doentes tinham cirrose hepática e valores semelhantes de Child-Pugh e MELD, factores reconhecidos para o sucesso do transplante hepático no pós-operatório imediato^[30,31].

Acrescenta-se, ainda, que os índices de gravidade na admissão na UCI foram, igualmente, semelhantes nos dois grupos, permitindo-nos afirmar que os dados encontrados relativos à disfunção de enxerto e lesão de preservação não se relacionam com outros factores dos

dadores ou dos receptores, que não seja o facto de uns terem recebido um fígado PAF em transplante sequencial e outros um fígado de dador cadáver.

As complicações do pós-operatório imediato na UCI permanecem de difícil previsão e dependem da qualidade do enxerto (importante para a disfunção de enxerto inicial), de aspectos técnicos cirúrgicos, médicos e de estratégias de imunossupressão^[32].

Os eventos hemorrágicos intraoperatórios são condicionantes das complicações observadas posteriormente, o que é compreensível, pois o pós-operatório é, seguramente, afectado pela qualidade e eventos relatados no intraoperatório^[33]. Isto mesmo foi verificado no nosso estudo, onde se observou uma diferença significativa de transfusões sanguíneas (diferença média, 1.8 unidades) e administração de unidades de plasma fresco congelado (diferença média, 4.8 unidades) entre os doentes sujeitos a transplante sequencial e receptores de fígado de cadáver. Sendo que a técnica cirúrgica utilizada foi a mesma, e a experiência da equipa cirúrgica e anestésica semelhante, não se encontram factores técnicos que possam ser imputados, para além da origem dos enxertos.

São conhecidas as alterações na hemostase e perdas sanguíneas nas 3 fases do procedimento cirúrgico, dividido entre fase pré-anehepática, anhepática e de reperfusão^[34-36]. Estas incluem a hiperfibrinólise na fase anhepática tardia e imediatamente após a reperfusão, em função da ausência da função de clearance do fígado, a par do aumento da síntese do activador do plasminogénio tissular (t-PA) originado pelo endotélio lesado por isquémia^[36,37]. Por hipótese, um menor grau de lesão por isquemia fria e de disfunção inicial de enxerto no transplante sequencial podem conduzir a uma menor actividade fibrinolítica durante a intervenção cirúrgica, contribuindo, assim, para uma menor necessidade de administração de componentes e derivados sanguíneos.

A sugestão clínica de um menor tempo de isquémia no grupo de doentes sujeito a transplante hepático sequencial é fornecida não só pela menor quantidade de transfusões no intraoperatório, mas, igualmente, pelos dados de admissão na UCI: valores mais baixos de lactatos e menor morbilidade. Estes achados estão em conformidade

com outros estudos da literatura, nos quais valores mais baixos de lactatos no período pós-operatório imediato se relacionaram com menor incidência de disfunção do enxerto, sugerindo que os enxertos melhor preservados iniciam a depuração de lactatos de forma mais precoce, imediatamente após a revascularização^[37-39].

Provavelmente, a complicação mais grave no pós-operatório imediato do transplante hepático é a hemorragia. Neste particular verificámos que os receptores de fígado cadavérico apresentaram uma incidência 2,2 vezes superior relativamente aos receptores de fígado PAF com uma incidência de 23,1% nos primeiros e 10,4 nos segundos. Além disso, os receptores de fígado PAF receberam metade das transfusões sanguíneas dos receptores de fígado cadáver e na análise estatística multivariada o único factor de risco relevante para a ocorrência de eventos hemorrágicos foram os doentes receptores de fígado cadavérico. Até à conclusão deste trabalho, nenhum destes dados era conhecido da literatura^[40,41].

Afirmamos, assim, que o transplante hepático sequencial exerce um efeito protector relativamente aos eventos hemorrágicos e disfunção de órgão no pós-operatório imediato, quando comparado com a transplantação utilizando fígados cadavéricos.

Qualquer decisão para a alocação de um determinado órgão a um determinado candidato deve ter em conta a qualidade do enxerto a utilizar^[29] e os potenciais benefícios da transplantação hepática sequencial podem ser, neste contexto, determinantes, de forma a providenciar uma evolução pós-operatória mais favorável e um menor risco para o doente e para o enxerto. Todos os riscos devem ser ponderados, incluindo os riscos de transplantar um órgão anatómica e funcionalmente normal, mas, apesar de tudo, portador de um defeito genético. Todos os dados, a curto, médio e longo prazo devem ser levados em consideração.

Em conclusão, neste estudo que avaliou a evolução no pós-operatório precoce de duas populações de doentes com cirrose hepática, sujeitos à técnica de transplantação sequencial de “duplo piggyback”, verificou-se que os doentes que receberam um fígado de PAF pela técnica de transplantação sequencial (dominó) apresentaram

uma evolução mais favorável, traduzida, fundamentalmente, por menor incidência de hemorragia e de disfunção de enxerto. Estes dados, desconhecidos da literatura até ao momento, devem ser ponderados na avaliação do risco global da utilização fígados PAF na transplantação hepática.

3. Transplante sequencial com a técnica de “duplo piggyback”; resultados a longo prazo no receptor.

No capítulo IV estudou-se a hipótese de não haver risco acrescido para os receptores de fígado dos doentes PAF. Dado que o impacto a curto prazo já foi abordado, impunha-se analisar o impacto a médio e longo prazo.

Pretendemos analisar os dados apresentados e compará-los com outros resultados disponíveis na literatura, orientando a discussão para os seguintes grupos: resultados gerais, resultados dos doentes com carcinoma hepatocelular no mesmo estadio, resultados dos doentes com cirrose hepática por vírus da hepatite C e dos doentes com cirrose de etiologia alcoólica.

3.1. Análise da sobrevivência: Dados Gerais

Neste capítulo foi estudada a hipótese de não haver risco acrescido para receptores de fígado PAF.

O registo UNOS é, seguramente, o registo com o maior número de dados que pode ser encontrado. Foi criado em 1 de Janeiro de 1999 e até 31 de Agosto de 2010 apresenta os resultados de 92.652 transplantes hepáticos, dos quais 89.765 (96,9%) de dadores cadavéricos. Por estas características e por se tratar de uma importante base de dados faz sentido apresentá-la neste capítulo (Tabela V.1.).

Tabela V.1. Dados da sobrevivência dos receptores de acordo com o registo UNOS, separado por anos, até 2007 (fonte: www.unos.org).

		3 meses	1 A	3 A	5 A	10 A
		Sobrev.	Sobrev.	Sobrev.	Sobrev.	Sobrev.
Ano do Transplante	# Transplantes					
1987	275	74.8%	63.3%	57.3%	53.0%	41.7%
1988	1,421	81.1%	73.0%	64.6%	60.4%	49.4%
1989	1,776	82.2%	74.0%	66.8%	62.0%	49.4%
1990	2,221	85.4%	77.6%	70.0%	65.0%	52.7%
1991	2,503	85.5%	78.7%	71.1%	65.5%	52.9%
1992	2,584	86.8%	80.2%	72.9%	67.3%	53.4%
1993	2,951	88.1%	82.2%	75.4%	70.2%	55.6%
1994	3,091	90.0%	84.4%	78.0%	73.0%	59.0%
1995	3,384	90.1%	84.4%	77.6%	72.4%	58.7%
1996	3,444	89.7%	84.4%	77.9%	72.2%	58.2%
1997	3,487	90.9%	86.2%	79.1%	73.0%	59.7%
1998	3,854	91.2%	86.4%	79.1%	73.3%	60.2%
1999	3,919	90.5%	85.9%	78.4%	72.9%	±
2000	3,950	91.9%	87.3%	80.3%	75.1%	±
2001	4,013	92.2%	86.8%	79.6%	74.1%	±
2002	4,266	93.3%	87.8%	80.1%	75.3%	±
2003	4,607	93.6%	87.4%	80.2%	74.9%	±
2004	5,008	93.8%	88.1%	79.9%	±	±
2005	5,172	93.7%	87.8%	80.1%	±	±
2006	5,352	94.7%	88.6%	±	±	±
2007	5,199	95.0%	90.3%	±	±	±

Como se pode verificar a sobrevivência global dos doentes foi aumentando ao longo dos anos, sofrendo um significativo avanço na

transição para os anos 90 do século passado e mantendo-se relativamente estável desde 1995.

O Registo Europeu (www.eltr.org), por seu turno, foi criado em 1985 e inclui 145 centros em 25 países, englobando dados de 87.964 transplantes entre 1968 e 2010. A sobrevida global encontrada neste registo para a doença hepática crónica é de 72% aos 5 anos e 61% aos 10; para a doença maligna, é de 59 e 46%, respectivamente.

Voltando à experiência norte-americana, Qiu e col.^[42] analisaram a transplantação hepática nos EUA entre 1987 e 2005. As suas principais conclusões foram: o aumento de dadores cadavéricos foi-se reduzindo de ano para ano, aumentando ligeiramente o número de transplantes de dador vivo; o número de receptores sem doença colestática aumentou; o número de dadores marginais aumentou; a sobrevida dos dadores vivos é pobre (58% aos 5 anos), e a utilização do score MELD melhorou a sobrevivência dos doentes; no primeiro ano após transplante, a ocorrência de infecção e disfunção de enxerto aumentou, bem como os problemas cardiovasculares.

Shen e col.^[43] relataram a sua experiência no centro chinês de maior volume de transplantes, o Taijin Central Hospital. O seu programa de transplantação iniciou-se em 1998 e até 2005 realizou 1803 transplantes hepáticos, 647 dos quais só durante o ano de 2005. Entre 2001 e 2005, a sobrevivência no primeiro ano foi de 87,3%. Na Europa, Tsochatzis e col.^[44] relataram a experiência de um centro grego de transplantação. Analisaram um conjunto de 71 doentes relatando uma sobrevivência de 79% aos 6 anos.

A comparação com os dados do nosso centro deve revestir-se de alguns cuidados. Os registos e séries apresentadas, para além da quantidade de doentes envolvidos, englobam na sua maioria centros de grande volume. A sobrevida global da nossa série cifra-se em 69,1% aos 5 anos e 62,5% aos 10 anos, assumindo aqui, tal como na tabela 4.7, o nosso *case-mix*, que inclui doentes com os mais variados diagnósticos, desde os doentes com um prognóstico mais favorável (PAF e cirrose auto-imune) a doentes com uma probabilidade de sobrevivência mais reduzida (hepatite fulminante e doença maligna).

A grande vantagem desta comparação, reside no facto de estarmos perante um registo de centros de referência e de receptores que receberam na sua maioria fígados de cadáver. Pelo contrário, a experiência relatada por nós refere-se a dadores de fígado PAF, colhidos em condições específicas, não sendo dadores cadavéricos. Pensamos, assim, que a utilização destes fígados pode trazer vantagens, quer para o dador de fígado de PAF, quer para o receptor hepático no período pós-operatório imediato (conforme foi demonstrado nos capítulos anteriores), quer para alguns grupos de receptores, conforme se vai concluir neste capítulo.

A partir de Julho de 2001, após a introdução da transplantação sequencial no nosso programa, as indicações para transplante mantiveram-se as mesmas, mas as características dos candidatos mudaram radicalmente, tornando-se, mesmo, mais acentuadas com o tempo.

No início do transplante sequencial os candidatos para receber um fígado PAF tinham, praticamente, todos mais de 60 anos, independentemente do diagnóstico. Rapidamente evoluímos para que a idade mínima desses candidatos (60 anos) se aplicasse apenas aos que tinham doença benigna. Nas situações de falência hepática aguda, independentemente da idade e da causa, era sempre escolhida a opção do fígado de cadáver, sendo que, apenas, numa doente foi utilizado um fígado de dador PAF. Progressivamente e com o aumento da experiência, fomos caminhando para as regras atuais, ou seja, o fígado PAF é atribuído a doentes com mais de 50 anos com doença hepática terminal benigna e a qualquer doente independentemente da idade que tenha doença maligna ou hepatite B ou C com co-infecção com VIH. Esta selecção dos receptores faz com que os candidatos ao transplante sequencial (que recebem o fígado PAF) sejam mais velhos e com situações com pior prognóstico (doença maligna). Como podem, então, ser comparados na sobrevida a médio e longo prazo grupos tão diferentes? Para tentar ultrapassar esta dificuldade quisemos fazer uma comparação por grupos diagnósticos.

O nosso programa de transplante sequencial foi progressivamente aumentando os seus números e, só por isso, justifica-se que, mesmo,

depois de Julho de 2001 e até Novembro de 2008, dos 108 doentes transplantados por hepatocarcinoma em cirrose, praticamente, metade (49,1%), ainda, fossem transplantados com fígado de cadáver. Para isso, também, contribuiu a nossa política de alocação de fígados de cadáver a doentes PAF. Para estes doentes não são, normalmente, utilizados fígados não óptimos/marginais: fígados de doadores de mais de 60 anos, com esteatose acima de 20%, tempo de ventilação elevado, AgHbc+, hipernatrémia dificilmente corrigível, tempo de isquemia previsivelmente maior que 8/10 horas. Nesta condição, muitos dos fígados de cadáver “marginais” foram, também, atribuídos a receptores de pior prognóstico onde, habitualmente, se encontram os doentes portadores de hepatocarcinoma. Uma vez que provámos que os receptores de fígado PAF não eram prejudicados apesar de os portadores de doença benigna serem mais velhos, parece-nos possível que na análise a médio e longo prazo os resultados possam ser diferentes.

Para a análise por grupos e para efeitos de comparação com os resultados mundiais, na tabela V.2. apresentam-se os dados do registo UNOS divididos por grupos de patologia.

3.2. Cirrose alcoólica

Na nossa série, um número importante de doentes foram transplantados por cirrose hepática alcoólica (n=114, 13,8%), conforme análise separada apresentada na secção de resultados. Como se pode verificar no registo UNOS estes doentes apresentam uma sobrevivência boa até aos 5 anos, decaindo, depois, ligeiramente.

Os dados por nós apresentados não alteram substancialmente o conhecimento adquirido. A sobrevida dos receptores de fígado cadavérico e PAF não é significativamente alterada pela nossa técnica. Na literatura encontramos outros relatos que, uma vez mais, convém confrontar. Jain e col.^[45] relatam a experiência com 185 doentes transplantados por doença hepática etanólica entre 1989 e 1992, comparando com 649 doentes transplantados por outras patologias. Verificaram que a sobrevida aos 5 anos do grupo de doentes alcoólicos

Tabela V.2. Sobrevida de doentes transplantados, separados por doença do receptor nos EUA
(fonte: www.unos.org).

		3 meses		1 A		5 A		10 A	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Diagnóstico	Total	10,551	94.4%	10,551	88.6%	29,604	73.8%	48,827	59.3%
	Cirrose não colestática	6,326	94.6%	6,326	88.3%	18,293	72.8%	31,074	56.5%
	Cirrose colestática	899	96.2%	899	92.6%	2,583	83.3%	4,855	69.8%
	Necrose hepática aguda	605	91.9%	605	87.4%	1,923	71.1%	3,521	58.1%
	Atrésia biliar	283	95.4%	283	92.1%	893	85.8%	1,650	79.1%
	Doenças metabólicas	320	90.1%	320	87.1%	935	80.4%	1,630	70.4%
	Tumores	1,568	95.0%	1,568	88.5%	3,321	67.3%	3,789	50.0%
	Outros	550	92.1%	550	85.2%	1,656	72.9%	2,308	61.9%

foi inferior aos restantes, 66,5% versus 60,3%, ($p=0,001$). Notaram, ainda, uma incidência elevada de carcinoma da orofaringe e do pulmão nestes doentes. A recidiva na ingestão de álcool foi de 20% e não se associou com a mortalidade.

Lim e col.^[46] referem que nos doentes com DHC a sobrevivência ao primeiro ano é de 82% e aos 5 de 68% nos EUA e de 85% e 70% na Europa; a melhoria da qualidade de vida é semelhante aos restantes grupos; cerca de 20% destes indivíduos retoma o consumo de álcool, 1/3 dos quais de forma pesada.

Mackie e col.^[47] realizaram um estudo retrospectivo sobre a sobrevivência de doentes transplantados por DHC etanólica. Estudaram 64 doentes transplantados entre Maio de 1996 e Novembro de 1999 que compararam com 49 doentes transplantados por outros motivos. Aos 2 anos, a sobrevivência foi de 82% em ambos os grupos. A recidiva no consumo de álcool atingiu 45,6% dos doentes, incluindo 6,5% de casos de ingesta pesada.

Bhagat e col.^[48] compararam a sobrevivência de doentes submetidos a transplante por esteatohepatite não alcoólica e por DHC alcoólica, num registo de um centro de Miami entre 1997 e 2007. Não observaram diferenças significativas entre os dois grupos, mas verificaram, igualmente, um aumento de incidência de doença tumoral nos doentes com DHC e de rejeição nos restantes grupos.

Na nossa série, analisando, apenas, os doentes transplantados a partir de Julho de 2001, comparámos 43 doentes (64,2%) com cirrose alcoólica transplantados com fígado cadavérico com 24 (35,8%) transplantados com fígado de PAF. O único factor de risco acrescido nos receptores de PAF era a idade e, como seria de esperar, a análise deste parâmetro mostrou uma significância estatística clara ($p < 0.0001$). Embora não existissem diferenças estatisticamente significativas noutros parâmetros e até o MELD e CHILD do grupo G2 (PAF) fosse menor, o facto de nos terem morrido 4 doentes (16,7%) no pós-operatório imediato parece ter condicionado os resultados a médio e longo prazo.

3.3. Cirrose por VHC

O transplante hepático na cirrose a vírus da hepatite C tem alguns aspectos particulares, como a recorrência praticamente universal da

doença e a possibilidade de ocorrência de doença colestática pós transplante, de maior ou menor gravidade, sendo, particularmente, temível a hepatite colestática fibrosante para a qual não há tratamento.

Narang e col.^[49] destacam que a recorrência da hepatite C após transplante é praticamente universal e a cirrose pode desenvolver-se em 20% dos doentes no prazo de 5 anos. Contudo as definições histológicas não são universais nem concordantes entre os diversos autores. Nesta análise de 12 estudos, apenas 3 utilizam as definições *do First International Liver Transplantation Society Expert Panel*. Sendo assim, torna-se difícil abordar e entender a verdadeira extensão do problema.

Rowe e col.^[50] verificaram os resultados da transplantação hepática na hepatite C. Entre 1994 e 2007 no registo de transplantes do Reino Unido foram transplantados 944 doentes nestas condições. Destes, 80 foram submetidos a retransplantação, com uma sobrevida de 45% aos 5 anos, comparados com uma sobrevivência de 80% de doentes retransplantados por outras causas. Estes dados suportam, segundo os autores, os requisitos mínimos para a retransplantação hepática, justificando em casos muito seleccionados este procedimento.

Thuluvath e col.^[51] analisaram os resultados da transplantação por vírus da hepatite C em termos de sobrevida do enxerto e dos doentes, utilizando o *United Network for Organ Sharing (UNOS)*. Analisaram 3 períodos de tempo: entre 1991 e 1993, 1994 e 1997 e 1998 e 2001. No geral a sobrevivência aos 3 anos dos doentes com hepatite C foi inferior aos restantes (78,8% vs 81,4%, $p=0,001$), a sobrevida do enxerto e dos doentes manteve-se inalterada nos períodos de tempo estudados. Contudo, referem que nos restantes grupos diagnósticos estes parâmetros melhoraram de forma significativa.

Tal como para os doentes com cirrose alcoólica o número de doentes por nós analisado com infecção pelo VHC que receberam fígado de PAF é pequeno, 32,8% ($n=20$) dos doentes transplantados por VHC no período estudado, que foram comparados com 41 que receberam um fígado de cadáver. Como era de esperar, a idade dos dadores foi menor nos doentes que receberam fígado de PAF e a idade dos receptores maior, pelos já explicados critérios utilizados na

alocação de fígados de PAF. Apesar da amostra ser pequena e não haver significado em termos estatísticos, parece haver um claro benefício para os doentes que receberam um fígado PAF, o que vem confirmar os trabalhos de Berenger^[52,53] que atribui à idade dos dadores (<40 anos) um claro benefício nos doentes infectados com VHC. De facto, na nossa experiência a sobrevida aos 5 anos dos receptores de fígado PAF foi de 83% e dos receptores de fígado de cadáver de 73%, vantagem que, também, se verificou na sobrevida do enxerto. A ausência de significância estatística pode, simplesmente, ficar a dever-se à reduzida amostra analisada. Mas, apesar disso, devemos salientar a ausência de necessidade de retransplantação nos doentes transplantados com fígado de PAF neste grupo diagnóstico.

3.4. Carcinoma Hepatocelular em Cirrose

O grande problema da análise geral da sobrevivência global dos doentes é o *case-mix*. A avaliação por subgrupos de doença dá sem dúvida uma noção mais clara da evolução do transplante e a separação de grupos à partida com uma menor expectativa de vida e de outros em que os resultados são à partida melhores é extremamente importante para nós. Esta importância deriva do facto de que existe um grande numero de receptores de fígados PAF que são portadores de doença maligna (carcinoma hepatocelular), com uma menor esperança de vida e que num quadro de avaliação global podem condicionar os resultados gerais como se verifica nos dados do registo UNOS divididos por grupos de patologia (Tabela V.3). Na consulta destes resultados verificámos que a sobrevida dos doentes portadores de tumores malignos não sofreu grandes modificações até ao primeiro ano, mas que aos 5 anos existe já uma diferença significativa, sendo dentro dos transplantes electivos o grupo com menor expectativa de vida deste registo.

A transplantação de doentes portadores de CHC é um assunto extensamente referido na literatura. No Tabela V.4. assinalam-se sobrevidas de séries de referência.

Tabela V.4. Súmula de algumas séries de referência na área da transplantação hepática por hepatocarcinoma

Autor e referência	n	3 anos	5 anos
Iwatsuki ^[54]	105	39%	36%
Pichmayr ^[55]	87	30%	28%
Bismuth ^[56]	60	47%	-
Llovet ^[57]	87	69%	69%
Hemming ^[58]	112	63%	57%
de Carlis ^[59]	121	–	62%
Yoo (1996-2001) ^[60]	–	–	61,1%

Yoo e col.^[60] utilizou os dados da UNOS para comparar as sobrevivências de 985 receptores de carcinoma hepatocelular: de 1987 a 1991 a sobrevivência foi de 25,3% aos 5 anos, de 1992 a 1995 de 46,6% e de 1996 a 2001 de 61,1%, valor semelhante aos nossos resultados.

Já Tsoulfas e col.^[60] do Massachussets General Hospital, tinham notado uma melhoria da sobrevida de doentes com CHC ao longo dos últimos 12 anos, bem como uma diminuição da recorrência da doença. Island e col.^[61] estudaram a sobrevida de doentes no est dio I e II sujeitos a transplante hepático. De um total de 92 doentes, a sobrevida a 5 anos foi de 50%, a 10 anos de 32% e 27% a 15 anos. Quando houve recidiva, o tempo médio de recorrência da doença foi de 458 dias, com limites de 179 a 1195 dias.

Thuluvath e col.^[62] estudaram a hipótese de os doentes com CHC e vírus da hepatite C poderem ter pior sobrevida devido a uma biologia tumoral mais agressiva. A partir do registo UNOS entre 1994 e 2008, dividindo, ainda, entre a data prévia e posterior   introdução do sistema MELD, observaram que as taxas de sobrevida destes dois grupos de doentes eram semelhantes e relativamente estáveis nas últimas 2 décadas.

Mazzaferro e col.^[63] estudaram a sobrevida dos doentes submetidos a transplante hepático fora dos critérios de Milão. Neste estudo multicêntrico foram incluídos 1556 doentes, dos quais 1112 excediam os critérios de Milão. Verificaram que a taxa de sobrevivência dos doentes dentro dos critérios de Milão foi de 73% aos 5 anos e 53% para os restantes. Observaram, ainda, que dos doentes fora dos critérios de Milão, 283 não apresentavam invasão microvascular, obtendo-se nestes doentes uma sobrevida de 71% aos 5 anos.

Embora estejamos a tratar de receptores de fígados cadavéricos, autores como Takada e col.^[64] analisaram os resultados de 136 doentes transplantados por CHC de dador vivo. Setenta e quatro doentes encontravam-se dentro dos critérios de Milão e 63 fora. Definiram critérios de Kioto: número de nódulos <10, todos com dimensão inferior a 5 cm, indução proteica induzida pela ausência de vitamina K ou antagonista-II (PIVKA-II) <400mAU/ml. A sobrevida aos 5 anos foi de 87%.

No nosso centro, praticamente, todos os doentes com hepatocarcinoma em cirrose são colocados em lista pela aplicação dos critérios de Milão^[65] ou de São Francisco^[66,67].

Fomos portanto à procura, neste grupo tão heterogéneo de receptores de fígado PAF ou de cadáver no CHC, de um grupo mais comparável a longo prazo. Se considerarmos apenas os doentes dentro dos critérios de Milão (n=84, 77,8%) verificamos que a sobrevivência global foi de 58% aos 5 anos para os doentes que receberam um fígado de cadáver (n=39) e 70% para os doentes que receberam um fígado de PAF (n=45). No entanto os doentes com CHC transplantados com fígado de cadáver foram-no com dadores mais velhos (provavelmente com mais esteatose, apesar de este ponto não estar analisado) o que poderá ter contribuído para as diferenças nos resultados. Por outro lado, os doentes com CHC que beneficiaram de um fígado de PAF foram, progressivamente, diminuindo o seu tempo de espera em lista e, por isso, na altura do transplante haveria muitos mais dentro dos critérios de Milão. Pensamos que esta comparação das sobrevidas a longo prazo em doentes com estádios equivalentes da doença reforça a vantagem que a introdução do transplante sequencial teve para os

doentes com CHC no nosso programa. O facto de haver mais dadores disponíveis e provavelmente menor tempo de espera (apesar de estes pontos não terem sido analisados neste trabalho) podem ser as principais justificações.

O nosso grupo demonstrou, também, que a transplantação hepática é a melhor opção terapêutica, quanto comparada com a ressecção hepática nos doentes com CHC dentro dos critérios de Milão em CHILD A^[68]. É muito importante que esta comparação se faça apenas em doentes com CHILD A, os únicos que, também, podem ser ressecados. Dada a escassez dos nossos números reunimo-nos com mais 5 centros (três europeus e dois norte-americanos) com o objectivo de comparar os resultados da transplantação versus ressecção. As conclusões são contundentes. Neste estudo a vantagem do transplante foi estatisticamente significativa quer em relação à sobrevida global quer à sobrevida livre de doença. Não há, no entanto, neste estudo, porque não tínhamos dados para o fazer, uma análise do número de doentes que saíram da lista por progressão da doença, apesar de terem sido inicialmente considerados para transplante. Esta análise por intenção de tratar está a ser feita nos últimos anos com uma colheita de dados prospectiva e pensamos que poderemos publicá-la a curto prazo.

A conclusão é óbvia: para os doentes com CHC dentro dos critérios de Milão a introdução do programa de transplante sequencial pela técnica de “duplo piggyback” trouxe benefícios evidentes.

Nos três grupos diagnósticos de receptores de fígado de PAF analisados a longo prazo, apesar do reduzido tamanho da amostra, ressalta que este tipo de dador é benéfico para os doentes transplantados por hepatocarcinoma dentro dos critérios de Milão e para os doentes transplantados por cirrose C, mas parece não ser o mais indicado para a etiologia alcoólica. O grande aumento da experiência do nosso centro no período que decorreu durante a colheita e tratamento dos dados, quer na transplantação por fígado cadáver quer na transplantação sequencial (os números na altura da entrega deste trabalho aproximam-se dos 1350 transplantes hepáticos realizados com 350 transplantes sequenciais) vai permitir a continuação desta

análise e poder confirmar, ou não, as conclusões a que, agora, chegámos.

4. Uma particularidade da técnica de “piggyback”

Um aspecto comum a todos os transplantes feitos pela técnica de “piggyback”, quer seja com fígado de cadáver ou com fígado de PAF, é a possibilidade de ocorrência de uma dificuldade de drenagem, precoce ou tardia, do fígado transplantado, constituindo um verdadeiro “Budd-Chiari” iatrogénico, que na literatura foi descrito como “Síndrome de Piggyback”^[69-73]. Os dados da sua prevalência variam na literatura para a técnica de “piggyback” com fígado cadavérico, entre 1,5 e 2,5%^[74,75], apresentando uma alta taxa de mortalidade (24%)^[75].

A génese deste problema é um factor de ordem técnica relacionado quer com o comprimento do segmento de veia cava supra-hepática do fígado a anastomosar, quer com o tamanho da boca anastomótica do receptor, dependente de esta ter sido feita a dois ou três ostia das veias supra-hepáticas, como é muito bem analisado por Aucejo e col.^[76]. Para prevenir esta síndrome, este autor propõe três modificações na técnica cirúrgica: 1º- evitar uma tracção transversal excessiva na boca anastomótica do receptor (que nunca deve ultrapassar o diâmetro da VCI) afim de não o ocluir; 2º- o segmento de VCI supra-hepática do enxerto a anastomosar deve ter uma dimensão adequada (cerca de 2 cm) de modo a evitar quer a torção, quer a obstrução da VSH direita; 3º- o uso de uma técnica de sutura mais cuidada de forma a evitar um pregueamento da íntima, sobretudo ao nível do ostium da VSH direita.

Analisando os doentes por nós transplantados depois de Julho de 2001, comparando 197 receptores de fígado cadavérico com 120 receptores de fígado de PAF, constatou-se que nove doentes apresentaram esta dificuldade de drenagem, quatro no primeiro grupo (2%) e cinco no segundo (4,2%) ($P=0,154$, N.S.). Destes 9 doentes, 8 foram tratados com colocação de uma prótese metálica endovascular por radiologia de intervenção; um doente do grupo 2 (transplante sequencial) teve de ser retransplantado falecendo no pós-transplante imediato.

Trata-se, claramente, de uma ocorrência rara, mais frequente e mais grave no pós-transplante imediato, mas os números apresentados são escassos. O presente estudo que analisa a maior série mundial apresentada até à data parece sugerir uma maior frequência desta síndrome nos transplantes sequenciais, mas por não haver significado estatístico não podemos afirmar que a técnica de “duplo piggyback” é causadora de uma maior incidência de síndrome de piggyback.

Bibliografia

1. Shaw, B.W., Jr., et al., *Venous bypass in clinical liver transplantation*. Ann Surg, 1984. **200**(4): p. 524-34.
2. Griffith, B.P., et al., *Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver*. Surg Gynecol Obstet, 1985. **160**(3): p. 270-2.
3. Eriksson, P., et al., *Cardiac arrhythmias in familial amyloid polyneuropathy during anaesthesia*. Acta Anaesthesiol Scand, 1986. **30**(4): p. 317-20.
4. Tavares, J.C.M., L., *Anesthetic management of a patient with familial amyloid polineuropathy of the portuguese type*. CAN J Anesth, 1989. **36**: p. 209-11.
5. Viana, J.S., et al., *Intraoperative management of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy Met30: what has changed in the last 10 years?* Transplant Proc, 2003. **35**(3): p. 1121-2.
6. Viana, J.S., et al., *Requirements of circulatory support during liver transplantation: are patients with familial amyloidosis different from other patients?* Transplant Proc, 2000. **32**(8): p. 2652-3.
7. Sakai, T., et al., *Comparison of surgical methods in liver transplantation: retrohepatic caval resection with venovenous bypass (VVB) versus piggyback (PB) with VVB versus PB without VVB*. Transpl Int, 2010. **23**(12): p. 1247-58.
8. Khan, S., et al., *Conventional versus piggyback technique of caval implantation; without extra-corporeal veno-venous bypass. A comparative study*. Transpl Int, 2006. **19**(10): p. 795-801.
9. Reddy, K.S., et al., *piggyback technique and selective use of veno-venous bypass in adult orthotopic liver transplantation*. Clin Transplant, 2000. **14**(4 Pt 2): p. 370-4.
10. Hoffmann, K., et al., *Is veno-venous bypass still needed during liver transplantation? A review of the literature*. Clin Transplant, 2009. **23**(1): p. 1-8.

11. Escobar, B., et al., *The influence of the explant technique on the hemodynamic profile during sequential domino liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy patients*. Liver Transpl, 2009. **15**(8): p. 869-75.
12. Furtado, A., et al., *Sequential liver transplantation*. Transplant Proc, 1997. **29**(1-2): p. 467-8.
13. Pena, J.R.B., E.; Martins, A.; Andrade, J.R.; Pereira, J.P., *Sequential whole liver transplantation resected as piggyback from FAP patients* Poster presentation, ILTS 2002, 2002.
14. Pacheco-Moreira, L.F., M. Enne, and E. Balbi, *The safest way to play domino*. Liver Transpl, 2006. **12**(7): p. 1174; author reply 1175.
15. Cerqueira, A., et al., *Outflow reconstruction in domino liver transplantation with interposition of autologous portal vein graft. A new technical option in living donor domino liver transplant scenario*. Liver Transpl, 2006. **12**(8): p. 1298-300.
16. Pacheco-Moreira, L.F., et al., *A new technical option for domino liver transplantation*. Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 632-3.
17. Lacerda, C.M., et al., *Reconstruction of venous outflow of domino liver graft using deceased donor iliac/cava veins*. Transplant Proc, 2008. **40**(3): p. 811-3.
18. Inomata, Y., et al., *Whole-liver graft without the retrohepatic inferior vena cava for sequential (domino) living donor liver transplantation*. Am J Transplant, 2007. **7**(6): p. 1629-32.
19. Bispo, M., et al., *High incidence of thrombotic complications early after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy*. Transpl Int, 2009. **22**(2): p. 165-71.
20. Muller, K.R., et al., *Poor outcome after liver transplantation for transthyretin amyloid neuropathy in a family with an Ala36Pro transthyretin mutation: case report*. Liver Transpl, 2010. **16**(4): p. 470-3.
21. Sharma, P., et al., *Outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy*. Liver Transpl, 2003. **9**(12): p. 1273-80.
22. Bittencourt, P.L., et al., *Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type I in Brazil*. Liver Transpl, 2002. **8**(1): p. 34-9.
23. Calne, R.Y., *Renal Transplantation*. The free kidney: a kidney that requires removal for the donor's benefit 1967: Edward Arnold.
24. Ploeg, R.J., et al., *Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis*. Transplantation, 1993. **55**(4): p. 807-13.
25. Maring, J.K., et al., *Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations*. Clin Transplant, 1997. **11**(5 Pt 1): p. 373-9.
26. Strasberg, S.M., et al., *Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation*. Hepatology, 1994. **20**(4 Pt 1): p. 829-38.

27. Novitzky, D., *Detrimental effects of brain death on the potential organ donor*. Transplant Proc, 1997. **29**(8): p. 3770-2.
28. Feng, S., et al., *Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index*. Am J Transplant, 2006. **6**(4): p. 783-90.
29. Busuttil, R.W., et al., *Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience*. Ann Surg, 2005. **241**(6): p. 905-16; discussion 916-8.
30. Bilbao, I., et al., *Predictive factors for early mortality following liver transplantation*. Clin Transplant, 2003. **17**(5): p. 401-11.
31. Habib, S., et al., *MELD and prediction of post-liver transplantation survival*. Liver Transpl, 2006. **12**(3): p. 440-7.
32. Mueller, A.R., K.P. Platz, and B. Kremer, *Early postoperative complications following liver transplantation*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004. **18**(5): p. 881-900.
33. Ramos, E., et al., *Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them*. Liver Transpl, 2003. **9**(12): p. 1320-7.
34. Weber, T., et al., *Coagulation profiles and intraoperative substitution requirements during elective piggyback liver transplantation with prophylactic antifibrinolytic therapy*. Transpl Int, 2002. **15**(6): p. 310-6.
35. Liu, C.M., J. Chen, and X.H. Wang, *Requirements for transfusion and postoperative outcomes in orthotopic liver transplantation: a meta-analysis on aprotinin*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(9): p. 1425-9.
36. de Boer, M.T., et al., *Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques*. Dig Surg, 2005. **22**(4): p. 265-75.
37. Nishimura, A., et al., *Intraoperative blood lactate level as an early predictor of initial graft function in human living donor liver transplantation*. Transplant Proc, 2004. **36**(8): p. 2246-8.
38. De Gasperi, A., et al., *Lactate blood levels in the perioperative period of orthotopic liver transplantation*. Int J Clin Lab Res, 1997. **27**(2): p. 123-8.
39. Svensson, K.L., et al., *Whole body gas exchange: amino acid and lactate clearance as indicators of initial and early allograft viability in liver transplantation*. Surgery, 1989. **105**(4): p. 472-80.
40. Hendriks, H.G., et al., *Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation*. Transpl Int, 2005. **17**(11): p. 673-9.
41. Liang, T.B., et al., *Early postoperative hemorrhage requiring urgent surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation*. Transplant Proc, 2007. **39**(5): p. 1549-53.
42. Qiu, J., M. Ozawa, and P.I. Terasaki, *Liver transplantation in the United States*. Clin Transpl, 2005: p. 17-28.
43. Shen, Z., et al., *Liver transplantation at Tianjin First Central Hospital*. Clin Transpl, 2005: p. 221-3.

44. Tsochatzis, E., et al., *Liver transplantation in Greek patients: epidemiological data, morbidity, and mortality of 71 patients from a single center with 6 years of mean follow-up*. Transplant Proc, 2007. **39**(5): p. 1505-7.
45. Jain, A., et al., *Long-term follow-up after liver transplantation for alcoholic liver disease under tacrolimus*. Transplantation, 2000. **70**(9): p. 1335-42.
46. Lim, J.K. and E.B. Keefe, *Liver transplantation for alcoholic liver disease: current concepts and length of sobriety*. Liver Transpl, 2004. **10**(10 Suppl 2): p. S31-8.
47. Mackie, J., et al., *Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism*. Liver Transpl, 2001. **7**(5): p. 418-27.
48. Bhagat, V., et al., *Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease*. Liver Transpl, 2009. **15**(12): p. 1814-20.
49. Narang, T.K., W. Ahrens, and M.W. Russo, *Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria*. Liver Transpl, 2010. **16**(11): p. 1228-35.
50. Rowe, I.A., et al., *Retransplantation for graft failure in chronic hepatitis C infection: a good use of a scarce resource?* World J Gastroenterol, 2010. **16**(40): p. 5070-6.
51. Thuluvath, P.J., et al., *Trends in post-liver transplant survival in patients with hepatitis C between 1991 and 2001 in the United States*. Liver Transpl, 2007. **13**(5): p. 719-24.
52. Berenguer, M., *What determines the natural history of recurrent hepatitis C after liver transplantation?* J Hepatol, 2005. **42**(4): p. 448-56.
53. Berenguer, M., et al., *Spanish society of liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation*. Liver Int, 2012. **32**(5): p. 712-31.
54. Iwatsuki, S., et al., *Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma*. Ann Surg, 1991. **214**(3): p. 221-8; discussion 228-9.
55. Pichlmayr, R., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical results and future aspects*. Cancer Chemother Pharmacol, 1992. **31 Suppl**: p. S157-61.
56. Bismuth, H., et al., *Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation?* Transplant Proc, 1993. **25**(1 Pt 2): p. 1066-7.
57. Llovet, J.M., J. Fuster, and J. Bruix, *Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation*. Hepatology, 1999. **30**(6): p. 1434-40.
58. Hemming, A.W., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Ann Surg, 2001. **233**(5): p. 652-9.

59. De Carlis, L., et al., *Surgical treatment of hepatocellular cancer in the era of hepatic transplantation*. J Am Coll Surg, 2003. **196**(6): p. 887-97.
60. Yoo, H.Y., et al., *The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time*. J Clin Oncol, 2003. **21**(23): p. 4329-35.
61. Island, E.R., et al., *Twenty-year experience with liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Arch Surg, 2005. **140**(4): p. 353-8.
62. Thuluvath, P.J., et al., *Survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in the model for end-stage liver disease and pre-model for end-stage liver disease eras and the independent impact of hepatitis C virus*. Liver Transpl, 2009. **15**(7): p. 754-62.
63. Mazzaferro, V., et al., *Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis*. Lancet Oncol, 2009. **10**(1): p. 35-43.
64. Takada, Y. and S. Uemoto, *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Kyoto experience*. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2010. **17**(5): p. 527-32.
65. Mazzaferro, V., et al., *Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1996. **334**(11): p. 693-9.
66. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival*. Hepatology, 2001. **33**(6): p. 1394-403.
67. Yao, F.Y., et al., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging*. Am J Transplant, 2007. **7**(11): p. 2587-96.
68. Bellavance, E.C., et al., *Surgical management of early-stage hepatocellular carcinoma: resection or transplantation?* J Gastrointest Surg, 2008. **12**(10): p. 1699-708.
69. Brostoff, J.M., C.S. Bhati, and W.K. Syn, *Late venous outflow obstruction after liver transplant: The 'piggyback' syndrome*. Eur J Intern Med, 2008. **19**(5): p. 374-6.
70. Wigg, A., et al., *Persistent posttransplantation ascites caused by an occult piggyback syndrome*. Liver Transpl, 2009. **15**(8): p. 992-3.
71. Wang, S.L., et al., *Treatment of hepatic venous outflow obstruction after piggyback liver transplantation*. Radiology, 2005. **236**(1): p. 352-9.
72. Sze, D.Y., et al., *Endovascular treatment of hepatic venous outflow obstruction after piggyback technique liver transplantation*. Transplantation, 1999. **68**(3): p. 446-9.
73. Uddin, W., et al., *Hepatic venous outflow obstruction in patients with polycystic liver disease: pathogenesis and treatment*. Gut, 1995. **36**(1): p. 142-5.
74. Parrilla, P., et al., *Analysis of the complications of the piggyback technique in 1,112 liver transplants*. Transplantation, 1999. **67**(9): p. 1214-7.

75. Navarro, F., et al., *Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 cases*. Transplantation, 1999. **68**(5): p. 646-50.
76. Aucejo, F., et al., *Isolated right hepatic vein obstruction after piggyback liver transplantation*. Liver Transpl, 2006. **12**(5): p. 808-12.
77. Stangou, A.J., N.D. Heaton, and P.N. Hawkins, *Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation*. N Engl J Med, 2005. **352**(22): p. 2356.
78. Goto, T., et al., *Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation*. Am J Transplant, 2006. **6**(10): p. 2512-5.
79. Azoulay, D., et al., *Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy*. J Am Coll Surg, 1999. **189**(6): p. 584-93.
80. Ericzon, B.G., *Domino transplantation using livers from patients with familial amyloidotic polyneuropathy: should we halt?* Liver Transpl, 2007. **13**(2): p. 185-7.
81. de Lartigue, J., *Tafamidis for transthyretin amyloidosis*. Drugs Today (Barc), 2012. **48**(5): p. 331-7.
82. Bulawa, C.E., et al., *Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(24): p. 9629-34.
83. Said, G., S. Grippon, and P. Kirkpatrick, *Tafamidis*. Nat Rev Drug Discov, 2012. **11**(3): p. 185-6.

VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS E FUTUROS PONTOS DE INVESTIGAÇÃO

O principal objectivo deste trabalho era avaliar, a partir da análise dos nossos próprios resultados, se uma técnica cirúrgica original, imaginada, concebida e desenvolvida pelo autor, para poder realizar o transplante sequencial sem alteração da técnica ideal para o doente PAF, era exequível e reproduzível, não prejudicava o doente PAF dador, e, ao mesmo tempo, proporcionava a mesma esperança de vida que o fígado de cadáver nos receptores.

Este estudo apresenta várias limitações; trata-se de um estudo retrospectivo, considerando um período de tempo longo em que ocorreram várias modificações de infra-estrutura, tecnológicas, de manejo peri-operatório e, mesmo, farmacológicas. Tentámos ultrapassar estas dificuldades através da análise por períodos e da análise por subgrupos de patologia, mas a reduzida dimensão de algumas amostras estudadas por subgrupos não nos permitiu tirar, muitas vezes, conclusões sólidas. Por outro lado, não foi realizada uma análise por intenção de tratar, que seria particularmente importante no caso dos doentes com hepatocarcinoma. No entanto, julgamos que este estudo tem, pelo menos, o mérito de descrever uma técnica original, cuja exequibilidade e reproduzibilidade foi demonstrada, sendo a maior série mundial já estudada sobre o assunto. Se por um lado constitui uma auditoria dos nossos próprios resultados, por outro, devido ao grande número de doentes estudados permitiu responder a muitos dos pressupostos enunciados nos objectivos inicialmente definidos.

No pós-operatório imediato dos doentes hepáticos que receberam um fígado de PAF, constatámos uma vantagem clara. Nos resultados a médio e longo prazo, em grupos comparáveis por diagnóstico e estadiamento, também não se observaram diferenças negativas. Em particular, nos diagnósticos de hepatocarcinoma dentro dos critérios de Milão e nos doentes com infecção pelo vírus C, parece haver na nossa série um claro benefício para estes doentes.

O objectivo principal deste trabalho parece, portanto, ter sido atingido. A técnica do transplante hepático sequencial pela técnica original e pioneira de “duplo piggyback”, por nós concebida e realizada pela primeira vez a nível mundial em Julho de 2001, é segura, reproduzível e traz benefícios para ambos os grupos de doentes

envolvidos: os doentes PAF e os receptores com doença hepática destes fígados.

Fica fora do âmbito deste trabalho, porque não era um dos objectivos por nós definidos, um aspecto essencial e decisivo. Será que estes aparentes benefícios observados se vão esbater ou até anular pelo facto de a longo prazo alguns receptores de fígado de PAF poderem vir a adquirir esta doença inexoravelmente fatal? O recuo de apenas 10 anos que temos em relação a este tipo de transplantação ainda não permite responder a esta pergunta. Na nossa experiência, até este momento, apenas um doente, com sete anos de recuo, teve de ser retransplantado com fígado de cadáver por lhe ter sido diagnosticada doença PAF iatrogénica muito sintomática. Na experiência mundial, houve necessidade de um retransplante ao fim de 8 anos por este motivo, referido na literatura por Stangou e col^[1]; e um segundo caso foi, também, reportado na literatura por Goto e col^[2] ao fim de sete anos, não tendo o doente, à altura da publicação, sido retransplantado.

Está provado que ao fim de 48 horas os receptores de fígado de PAF têm a TTR Met30 circulante no sangue e que esta se deposita nos mesmos órgãos e tecidos^{[3][1]}, tal como na doença original. Mas o período de cerca de duas décadas que se verifica nos doentes com PAF antes do aparecimento dos primeiros sintomas parece, pelo menos em alguns doentes, ser mais curto na doença PAF iatrogénica.

Ericzon, o pioneiro da transplantação hepática na PAF em 1990 e o responsável pelo registo mundial da PAF, num editorial do *Liver Transplantation* de 2007, num artigo intitulado provocatoriamente “Domino Transplantation using livers from patients with Familial Amyloidotic Polineuropathy: Should we halt?”^[4], levanta várias hipóteses que podem justificar o aparecimento mais precoce de sintomas na PAF iatrogénica. Alguns relacionam-se com o facto de estes doentes terem vários episódios de inflamação e infecção causados pela rejeição e eventual reactivação de doenças virais latentes. Por outro lado, especula que o facto dos fígados de PAF serem transplantados em adultos pode, por si só, ser um factor desencadeante da doença, já que a fase assintomática da doença original evolui antes da idade adulta. Ericzon conclui o seu artigo, afirmando que no futuro poderá ser

necessária uma melhor selecção dos receptores, mas que a transplantação sequencial não deve ser abandonada. Da nossa própria reflexão sobre este problema, podemos, ainda, admitir que os doentes com PAF cuja doença se revele muito agressiva e rapidamente progressiva, possam ser excluídos da doação.

Por outro lado, no capítulo I, apresenta-se o racional da transplantação hepática na PAF, tendo-se concluído que na fase atual do conhecimento, a substituição do fígado é a única terapêutica eficaz na tentativa de frenar a evolução da doença.

No entanto, já em 2012 foram concluídos estudos de fase III referentes a uma nova droga (Tafamidis)^[5-7] que, apesar de não evitar a produção e a entrada em circulação da TTR Met30, em 60% dos casos parece bloquear a deposição de substância amilóide nos tecidos e estagnar a evolução da doença. Tal como para o início do transplante, as consequências da utilização desta droga a longo prazo são, ainda, desconhecidas. Na actual fase do conhecimento parecem ficar como candidatos certos para a transplantação hepática os 40% dos doentes com PAF em que a droga não é eficaz ou aqueles que optem pelo transplante por não saberem as consequências da utilização desta droga Ad Vitam. Será que no futuro os doentes transplantados com fígado de PAF e que se tornem sintomáticos poderão primeiro tentar os benefícios desta droga como alternativa ao retransplante? É também de prever que alguns doentes possam apresentar sintomas já tendo ultrapassado a idade limite para serem retransplantados. E para estes, só esta droga poderá ser, eventualmente, útil. Finalmente, uma última questão: poderá esta droga ser utilizada como profiláctica após transplante sequencial? Logo a seguir ao transplante ou num prazo mais alargado? Ou, apenas, após o início da sintomatologia?

Os aspectos éticos do transplante sequencial continuam na ordem do dia. A época do transplante sequencial, ainda, não tem o recuo e o volume de doentes necessário para se avaliarem todas as consequências desta terapêutica a longo prazo. O que sabemos é que a sobrevivência da nossa série em doentes PAF é de cerca de 80% aos 10 anos, e que, praticamente, todos estes doentes teriam morrido em condições trágicas se não tivessem sido transplantados.

Bibliografia

1. Stangou, A.J., N.D. Heaton, and P.N. Hawkins, Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *N Engl J Med*, 2005. 352(22): p. 2356.
2. Goto, T., et al., Iatrogenic amyloid neuropathy in a Japanese patient after sequential liver transplantation. *Am J Transplant*, 2006. 6(10): p. 2512-5.
3. Azoulay, D., et al., Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg*, 1999. 189(6): p. 584-93.
4. Ericzon, B.G., Domino transplantation using livers from patients with familial amyloidotic polyneuropathy: should we halt? *Liver Transpl*, 2007. 13(2): p. 185-7.
5. de Lartigue, J., Tafamidis for transthyretin amyloidosis. *Drugs Today (Barc)*, 2012. 48(5): p. 331-7.
6. Bulawa, C.E., et al., Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012. 109(24): p. 9629-34.
7. Said, G., S. Grippon, and P. Kirkpatrick, Tafamidis. *Nat Rev Drug Discov*, 2012. 11(3): p. 185-6.

RESUMO

Desde a declaração de Bethesda em 1983, a transplantação hepática é considerada um processo válido e aceite na prática clínica para muitos doentes com doença hepática terminal, relativamente aos quais não houvesse outra alternativa terapêutica.

Em 1991, por proposta de Holmgren, professor de genética, o cirurgião sueco Bo Ericzon realizou em Huntingdon (Estocolmo) o primeiro transplante hepático num doente PAF (Polineuropatia Amiloidótica Familiar), esperando que a substituição do fígado pudesse frenar a evolução da doença.

Nesta doença hereditária autossómica dominante, o fígado, apesar de estrutural e funcionalmente normal, produz uma proteína anormal (TTR Met30) responsável pela doença.

A partir de então, a transplantação hepática passou a ser a única terapêutica eficaz para estes doentes.

Portugal é o país do mundo com mais doentes PAF, tendo sido o médico neurologista português Corino de Andrade quem, em 1951, identificou e descreveu este tipo particular de polineuropatia hereditária, também conhecida por doença de Andrade.

Com o início da transplantação hepática programada em Setembro de 1992, o primeiro doente transplantado hepático em Portugal, no Hospital Curry Cabral, foi um doente PAF.

Desde logo se percebeu que a competição nas listas de espera em Portugal, entre doentes hepáticos crónicos e doentes PAF viria a ser um problema clínico e ético difícil de compatibilizar.

Em 1995, Linhares Furtado, em Coimbra, realizou o primeiro transplante dum fígado dum doente PAF num doente com doença hepática metastática, ficando este tipo de transplante conhecido como transplante sequencial ou “em dominó”. Fê-lo no pressuposto de que o fígado PAF, funcional e estruturalmente normal, apesar de produzir a proteína mutada causadora da doença neurológica, pudesse garantir ao receptor um período razoável de vida livre de sintomas, tal como acontece na história natural desta doença congénita, cujas manifestações clínicas apenas se observam na idade adulta.

A técnica cirúrgica mais adequada para transplantar o doente PAF é a técnica de “piggyback”, na qual a hepatectomia é feita mantendo a

veia cava do doente, podendo o transplante ser feito sem recorrer a bypass extracorporal.

Antes de 2001, para fazerem o transplante sequencial, os diferentes centros alteraram a técnica de hepatectomia no doente PAF, ressecando a cava com o fígado conforme a técnica clássica, recorrendo ao bypass extracorporal.

No nosso centro imaginámos e concebemos uma técnica original, com recurso a enxertos venosos, que permitisse ao doente PAF submeter-se à mesma técnica de hepatectomia no transplante, quer ele viesse a ser ou não dador. Essa técnica, por nós utilizada pela primeira vez a nível mundial em 2001, ficou conhecida por Transplante Sequencial em Duplo Piggyback.

Este trabalho teve como objectivo procurar saber se a técnica por nós imaginada, concebida e utilizada era reproduzível, se não prejudicava o doente PAF dador e se oferecia ao receptor hepático as mesmas garantias do fígado de cadáver.

A nossa série de transplantes realizados em doentes PAF é a maior a nível mundial, assim como o é o número de transplantes sequenciais de fígado.

Recorrendo à nossa base de dados desde Setembro de 1992 até Novembro de 2008 procedeu-se à verificação das hipóteses anteriormente enunciadas.

Com base na experiência por nós introduzida, a técnica foi reproduzida com êxito em vários centros internacionais de referência, que por si provaram a sua reprodutibilidade. Este sucesso encontra-se publicado por diversos grupos de transplantação hepática a nível mundial.

Observámos na nossa série que a sobrevivência dos doentes PAF que foram dadores é ligeiramente superior àqueles que o não foram, embora sem atingir significância estatística. Contudo, quando se analisaram, apenas, estes doentes após a introdução do transplante sequencial no nosso centro, observa-se que existe uma melhor sobrevida nos doentes PAF dadores (sobrevida aos 5 anos de 87% versus 71%, $p=0,047$).

Relativamente aos receptores observámos que existe um benefício a curto prazo em termos de morbi-mortalidade (menor hemorragia peri-operatória) e a longo prazo alguns grupos de doentes apresentaram diferenças de sobrevida, embora sem atingir significância estatística, facto este que pode estar relacionado com a dimensão das amostras parcelares analisadas. Estes grupos são os doentes com cirrose a vírus da hepatite C e os doentes com doença hepática maligna primitiva dentro dos critérios de Milão.

Fora do âmbito deste trabalho ficou um aspecto relevante que é a recidiva da doença PAF nos receptores de fígado sequencial e o seu impacto no longo prazo.

Em conclusão, o presente trabalho permite afirmar que a técnica por nós introduzida pela primeira vez a nível mundial é exequível e reprodutível e é segura para os doentes dadores de fígado PAF, que não vêem a sua técnica cirúrgica alterada pelo facto de o serem. Os receptores não são, por sua vez, prejudicados por receberem um fígado PAF, havendo mesmo benefícios no pós-operatório imediato e, eventualmente, alguns grupos específicos de doentes podem mesmo ser beneficiados.

SUMMARY

Ever since Bethesda statement in 1983, Liver Transplantation has been accepted as a clinical therapeutic procedure for many patients with advanced hepatic failure

Holmgren, professor of genetics, suggested that one could expect that transplanting a new liver could lead to improve progressive neurological symptoms of Familial Amyloidotic Polyneuropathy (FAP). Bo Ericzon, the transplant surgeon at Huddinge Hospital in Stockholm, Sweden, did in 1991 the first Liver Transplant on a FAP patient.

FAP is an inherited autosomal dominant neurologic disease in which the liver, otherwise structural and functionally normal, produces more than 90% of an abnormal protein (TTR Met30) whose deposits are responsible for symptoms.

Liver Transplantation is currently the only efficient therapy available for FAP patients.

Portugal is the country in the world where FAP is most prevalent. The Portuguese neurologist Corino de Andrade was the first to recognize in 1951 this particular form of inherited polyneuropathy, which is also known by the name of Andrade disease.

Liver Transplantation started as a program in Portugal in September 1992. The first patient transplanted in Lisbon, Hospital Curry Cabral, was a FAP patient.

From the beginning we did realize that competition among waiting lists of FAP and Hepatic patients would come to be a complex problem we had to deal with, on clinical and ethical grounds.

There was one possible way-out. FAP livers could be of some utility themselves as liver grafts. Anatomically and functionally normal, except for the inherited abnormal trace, those livers could possibly be transplanted in selected hepatic patients. Nevertheless the FAP liver carried with it the ability to produce the mutant TTR protein. One could expect, considering the natural history of the disease that several decades would lapse before the recipient could suffer symptomatic neurologic disease, if at all.

In Coimbra, Portugal, Linhares Furtado performed in 1995 the first transplant of a FAP liver to a patient with metastatic malignant disease, as a sequential or "domino" transplant.

FAP Liver Transplant patients, because of some dysautonomic lability and unexpected reactions when they are subjected to surgery, take special advantage when piggyback technique is used for hepatectomy. This technique leaves the vena cava of the patient undisturbed, so that return of blood to the heart is affected minimally, so that veno-venous extracorporeal bypass will not be necessary.

The advantages of piggyback technique could not be afforded to FAP patients who became donors for sequential liver transplantation, before we did introduce our liver reconstruction technique in 2001. The hepatectomy took the vena cava together with the liver, which is the classical technique, and the use of extracorporeal veno-venous bypass was of necessity in most cases.

The reconstruction technique we developed in our center and used for the first time in the world in 2001 consists in applying venous grafts to the supra-hepatic ostia of piggyback resected FAP livers so that the organ could be grafted to a hepatic patient whose liver was itself resected with preservation of the vena cava.

This is the double piggyback sequential transplant of the liver.

It is the objective of this thesis to evaluate the results of this technique that we did introduce, first of all that it is reliable and reproducible, secondly that the FAP donor is not subjected to any additional harm during the procedure, and finally that the recipient has the same prospects of a successful transplant as if the liver was collected from a cadaver donor.

Our series of liver transplantation on FAP patients and sequential liver transplants represent both the largest experience in the world.

To achieve the analysis of the questions mentioned above, we did refer to our data-base from September 1992 to November 2008.

The reconstructive technique that we did introduce is feasible: it could be done with success in every case in our series. It is also reproducible. It has been adopted by many international centers of reference that did mention it in their own publications.

We do refer to our data-base in what concerns the safety for the FAP donor.

Five years survival of FAP transplanted patients that have been donors (n=190) has been slightly superior to those who were not (n=77), with no statistical significance. However, if we consider five year survival of FAP transplanted patients after the beginning of sequential transplant program in our center, survival is better among those patients whose liver was used as a transplant (87% survival versus 71%, $p=0.047$).

In what concerns recipients of FAP livers:

Some short-term benefit of less perioperative morbi-mortality mainly less hemorrhage. In some groups of particular pathologies, there is a strong suggestion of better survival, however the scarcity of numbers make the differences not statistically significant. Patients with cirrhosis HVC (83% versus 73%) and patients with primitive hepatic cancer within Milan criteria (survival of 70% versus 58%) are good examples.

There is one relevant problem we left beyond discussion in the present work: this is the long-term impact of possible recurrence of FAP symptoms among recipients of sequential transplants.

In Conclusion:

The reconstruction technique that we did develop and introduce is consistently workable and reproducible. It is safe for FAP donors with the advantage that removal of vena cava can be avoided. Hepatic patients transplanted with those livers suffer no disadvantages and have the benefit of less hemorrhage. There is also a suggestion that survival could be better in cirrhosis HVC and primary liver cancer patients.